BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Capecitabine SUN 150 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg capecitabine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 20,69 mg watervrije lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Capecitabine SUN 150 mg filmomhulde tabletten zijn perzikkleurige, ovale, biconvexe, 11.5 mm x 5.7 mm tabletten met de opdruk '150' aan de ene kant en glad aan de andere kant.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Capecitabine is geïndiceerd als adjuvant behandeling bij patiënten die geopereerd zijn aan stadium III (stadium Dukes' C) colonkanker (zie rubriek 5.1).

Capecitabine is geïndiceerd bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaalkanker (zie rubriek 5.1).

Capecitabine is geïndiceerd bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker in combinatie met een op platinum gebaseerd regime (zie rubriek 5.1).

Capecitabine is in combinatie met docetaxel (zie rubriek 5.1) geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker na het falen van cytotoxische chemotherapie. Een anthracyclinederivaat moet deel hebben uitgemaakt van de voorgaande therapie. Capecitabine is ook als monotherapie geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker bij wie taxanen en een anthracyclinederivaat bevattende chemotherapie hebben gefaald of bij wie een verdere therapie met anthracyclinederivaten niet is aangewezen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Capecitabine mag alleen worden voorgeschreven door een gekwalificeerde arts met ervaring in het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen. Het wordt geadviseerd om alle patiënten tijdens de eerste cyclus van de behandeling zorgvuldig te controleren.
De behandeling dient te worden gestopt als de aandoening progressief blijkt te zijn of als ondraaglijke toxiciteit wordt waargenomen. Berekening van standaard en gereduceerde doseringen volgens lichaamsoppervlak voor het starten van capecitabine met 1250 mg/m^2 en 1000 mg/m^2 staan weergegeven in respectievelijk tabel 1 en 2.

Dosering

Aanbevolen dosering (zie rubriek 5.1):

Monotherapie
Colon-, colorectaal- en borstkanker
Voor monotherapie is de aanbevolen aanvangsdosis capecitabine voor de adjuvante behandeling van colonkanker, voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaalkanker of voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker tweemaal daags 1250 mg/m^2 ('s morgens en 's avonds; overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 2500 mg/m^2) gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen. Adjuvante behandeling bij patiënten met stadium III colonkanker wordt aanbevolen voor totaal 6 maanden.

Combinatietherapie
Colon-, colorectaal- en maagkanker
In combinatiebehandeling dient de aanbevolen aanvangsdosis van capecitabine gereduceerd te worden tot 800-1000 mg/m^2 indien tweemaal daags toegediend gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen of tot 625 mg/m^2 tweemaal daags indien continu toegediend (zie rubriek 5.1). Voor de combinatie met irinotecan is de aanbevolen aanvangsdosis 800 mg/m^2 indien tweemaal daags toegediend gedurende 14 dagen, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen gecombineerd met irinotecan 200 mg/m^2 op dag 1. De inclusie van bevacizumab in een combinatieregime heeft geen effect op de aanvangsdosis van capecitabine.
Premedicatie om een adequate hydratatie te handhaven en om het braken tegen te gaan, zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van cisplatine, dient gestart te worden vóór toediening van cisplatine bij patiënten die behandeld worden met de combinatie van capecitabine en cisplatine. Premedicatie met anti-emetica zoals beschreven in de samenvatting van productkenmerken van oxaliplatine wordt aanbevolen voor patiënten die de capecitabine plus oxaliplatine combinatie krijgen. Adjuvante behandeling van patiënten met stadium III colonkanker wordt aanbevolen voor een duur van 6 maanden.

Borstkanker
Wanneer capecitabine wordt gecombineerd met docetaxel, is de aanbevolen aanvangsdosis capecitabine voor de behandeling van borstkanker 1250 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen en de dosis docetaxel 75 mg/m^2 middels een intraveneus infuus over 1 uur elke drie weken. In overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken van docetaxel dient premedicatie met een oraal corticosteroïd zoals dexamethason te worden begonnen alvorens docetaxel toe te dienen aan patiënten die capecitabine in combinatie met docetaxel krijgen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Berekening capecitabine dosering

Tabel 1 Berekening van standaard en gereduceerde dosis volgens lichaamsoppervlakte voor capecitabine aanvangsdosering van 1250 mg/m^2

	Dosis 1250 mg/m^2 (tweemaal daags)				
	Volledige dosis 1250 mg/m^2	Aantal 150 mg tabletten en/of 500 mg tabletten per toediening (iedere toediening wordt 's ochtends en 's avonds gegeven)		Gereduceerde dosis (75%) 950 mg/m^2	Gereduceerde dosis (50%) 625 mg/m^2
Lichaams-oppervlak (m^2)	Dosis per toediening (mg)	150 mg	500 mg	Dosis per toediening (mg)	Dosis per toediening (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabel 2 Berekening van standaard en gereduceerde dosis volgens lichaamsoppervlakte voor capecitabine aanvangsdosering van 1000 mg/m^2

	Dosis 1000 mg/m^2 (tweemaal daags)				
	Volledige dosis 1000 mg/m^2	Aantal 150 mg tabletten en/of 500 mg tabletten per toediening (iedere toediening wordt 's ochtends en 's avonds gegeven)		Gereduceerde dosis (75 %) 750 mg/m^2	Gereduceerde dosis (50 %) 500 mg/m^2
Lichaams-oppervlak (m^2)	Dosis per toediening (mg)	150 mg	500 mg	Dosis per toediening (mg)	Dosis per toediening (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Geneesmiddel niet langer gerealiseerd

Dosisaanpassingen tijdens behandeling

Algemeen
Toxiciteit veroorzaakt door de toediening van capecitabine kan in de hand worden gehouden door symptoom behandeling en/of door aanpassing van de dosis capecitabine (onderbreken van de behandeling of verlaging van de dosis). Wanneer de dosis capecitabine eenmaal verlaagd is, dient deze later niet te worden verhoogd. Bij die toxiciteiten, waarvan het naar de mening van de behandelende arts onwaarschijnlijk is dat ze ernstig of levensbedreigend worden, bijv. alopecia, smaakverandering, verandering aan de nagels, kan de behandeling voortgezet worden met dezelfde dosis zonder verlaging of onderbreking. Patiënten die capecitabine gebruiken dienen geïnformeerd te worden over de noodzaak de behandeling direct te onderbreken in geval van matige tot ernstige toxiciteit. Vanwege toxiciteit achterwege gelaten doses capecitabine worden niet ingehaald. Hieronder zijn de aanbevolen dosisaanpassingen bij toxiciteit weergegeven:

Tabel 3 Dosisaanpassingen voor capecitabine (3-weekse cyclus of doorlopende behandeling)

Toxiciteitsgraden*	**Doseringswijzigingen in een behandelingscyclus**	**Dosisaanpassing voor de volgende cyclus/dosis (% van de aanvangsdosis)**
• *Graad 1*	Dosis handhaven	Dosis handhaven
• *Graad 2*		
-1e waarneming	Onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	100%
-2e waarneming		75%
-3e waarneming		50%
-4e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing
• *Graad 3*		
-1e waarneming	Onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	75%
-2e waarneming		50%
-3e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing
• *Graad 4*		
-1e waarneming	De behandeling definitief staken *of* als het naar het oordeel van de arts in het belang van de patiënt is de behandeling voort te zetten, onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50%
- 2e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing

* Volgens de "National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group" (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (versie 1) van de "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) van het "Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versie 4.0". Zie rubriek 4.4 voor het "hand-foot"-syndroom en hyperbilirubinemie.

Hematologie
Patiënten met een uitgangsneutrofielenaantal van minder dan 1,5 x 10^9/L en/of trombocytenaantallen van minder dan 100 x 10^9/L mogen niet met capecitabine behandeld worden. Indien ongeplande laboratoriumbepalingen tijdens de behandeling aantonen dat het neutrofielenaantal tot beneden 1,0 x 10^9/L daalt of indien het aantal bloedplaatjes daalt tot beneden 75 x 10^9/L dient de behandeling met capecitabine onderbroken te worden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine gebruikt wordt als 3-weekse kuur in combinatie met andere geneesmiddelen
Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine gebruikt wordt als 3-weekse kuur in combinatie met andere geneesmiddelen moeten worden uitgevoerd volgens bovenstaande tabel 3 voor capecitabine en volgens de samenvatting van productkenmerken van het (de) andere geneesmiddel(en).

Wanneer bij het begin van een behandelingscyclus uitstel van behandeling met capecitabine of het (de) andere geneesmiddel(en) geïndiceerd is, dient de toediening van alle therapieën uitgesteld te worden tot voor alle geneesmiddelen voldaan is aan de vereisten voor het opnieuw beginnen met de behandeling.

Tijdens een behandelingscyclus dient, bij toxiciteiten die door de behandelend arts als niet gerelateerd aan capecitabine worden beschouwd, de behandeling met capecitabine te worden voortgezet en dient de dosering van het andere geneesmiddel te worden aangepast volgens de van toepassing zijnde voorschrijfinformatie.

Indien de andere geneesmiddelen definitief gestopt moeten worden, kan de capecitabinebehandeling hervat worden indien de vereisten voor het herstarten van capecitabine bereikt zijn.

Deze aanbeveling is van toepassing op alle indicaties en voor alle speciale populaties.

Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine doorlopend gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen
Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine doorlopend gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen moeten worden uitgevoerd volgens bovenstaande tabel 3 voor capecitabine en volgens de samenvatting van productkenmerken van het (de) andere geneesmiddel(en).

Dosisaanpassingen voor bepaalde populaties

Verminderde leverfunctie
Er zijn onvoldoende veiligheids- en effectiviteitsgegevens beschikbaar bij patiënten met een verminderde leverfunctie om een doseringsaanpassing te kunnen aangeven. Er is geen informatie beschikbaar over verminderde leverfunctie ten gevolge van cirrose of hepatitis.

Verminderde nierfunctie
Capecitabine is geconta-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min [Cockcroft en Gault] bij aanvang van de behandeling). De incidentie van graad 3- of 4-bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min bij aanvang van de behandeling). Een verlaging tot 75% voor een aanvangsdosering van 1250 mg/m^2 wordt aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie bij aanvang van de behandeling. Bij patiënten met matige verminderde nierfunctie bij aanvang van de behandeling is voor een aanvangsdosering van 1000 mg/m^2 geen dosisreductie vereist. Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 51-80 ml/min bij aanvang van de behandeling) wordt geen aanpassing van de aanvangsdosering aanbevolen. Het wordt aanbevolen om een patiënt, bij wie een graad 2-, 3- of 4-bijwerking tijdens de behandeling ontstaat, zorgvuldig te volgen en direct de behandeling te onderbreken en om vervolgens de dosering aan te passen als boven in tabel 3 omschreven. Indien de berekende creatinineklaring tijdens de behandeling daalt tot een waarde onder 30 ml/min dient de behandeling met capecitabine te worden gestopt. Deze aanbevelingen voor doseringsaanpassing gelden zowel voor monotherapie als voor het gecombineerd gebruik (zie ook de passage over “Ouderen” hieronder).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Ouderen
Tijdens monotherapie met capecitabine is aanpassing van de aanvangsdosis niet nodig. In vergelijking met jongere patiënten komen echter bij patiënten van 60 jaar en ouder graad 3 of 4 aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen meer voor.
Indien capecitabine gebruikt werd in combinatie met andere geneesmiddelen, kregen oudere patiënten (≥ 65 jaar) meer graad 3- en graad 4-bijwerkingen, inclusief bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling, in vergelijking tot jongere patiënten. Zorgvuldige controle van patiënten van 60 jaar en ouder is raadzaam.

- *In combinatie met docetaxel*: een toegenomen incidentie aan de behandeling gerelateerde graad 3- of 4-bijwerkingen en aan de behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen werd waargenomen bij patiënten van 60 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). Bij patiënten van 60 jaar en ouder wordt een verlaagde aanvangsdosis capecitabine tot 75 % (950 mg/m^2 tweemaal daags) aanbevolen. Als er bij patiënten van 60 jaar en ouder die behandeld worden met een verlaagde aanvangsdosis capecitabine in combinatie met docetaxel, geen toxiciteit wordt waargenomen mag de dosis capecitabine voorzichtig trapsgewijs verhoogd worden tot 1250 mg/m^2 tweemaal daags.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevant gebruik van capecitabine bij de pediatrische populatie voor de indicaties colon-, colorectaal-, maag- en borstkanker.

Wijze van toediening
Capecitabine-tabletten moeten met water binnen 30 minuten na een maaltijd worden ingenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor fluorouracil.
- Een voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinetherapie.
- Bij patiënten met een bekende dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie (zie rubriek 4.4).
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding.
- Bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie.
- Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.
- Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).
- Behandeling met sorivudine of chemisch verwante analoga zoals brivudine (zie rubriek 4.5).
- Als voor een van de geneesmiddelen in het combinatieregime een contra-indicatie bestaat, dient dit geneesmiddel niet te worden gebruikt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dosisbeperkende toxiciteiten: omvatten diarree, abdominale pijn, misselijkheid, stomatitis en "hand-foot"-syndroom ("hand-foot"-huidreactie, palmoplantaire erythrodysesthesie). De meeste bijwerkingen zijn reversibel en vereisen geen permanent stoppen van de therapie ofschoon het nodig kan zijn doses niet te geven of de dosering te verlagen.

Diarree: Patiënten met ernstige diarree dienen zorgvuldig gevolgd te worden en bij dehydratie dienen vocht en elektrolyten te worden toegediend. Standaard antidiarreebehandelingen (bijv. loperamide) kunnen worden gebruikt. NCIC CTC graad 2 diarree wordt gedefinieerd als een toename met 4 tot 6 maal ontlasting per dag of ontlasting ‘s nachts, graad 3 diarree als een toename met 7 tot 9 maal ontlasting per dag of als incontinentie en malabsorptie. Graad 4 diarree als een toename met ≥ 10 maal ontlasting per dag of als macroscopisch bloederige diarree optreedt of als de noodzaak voor parenterale ondersteuning bestaat. Verlaging van de dosering dient waar nodig te worden toegepast (zie rubriek 4.2).

Dehydratie: Dehydratie dient te worden voorkomen of bij het begin te worden verholpen. Patiënten met anorexia, asthenie, misselijkheid, braken of diarree kunnen gemakkelijk gedehydrateerd raken. Dehydratie kan acuut nierfalen veroorzaken, met name bij patiënten met een reeds bestaande verstoorde nierfunctie of wanneer capecitabine samen met bekende nefrotoxische middelen gegeven wordt. Acuut nierfalen secundair aan dehydratie kan mogelijk fataal zijn. Als graad 2 (of hoger) dehydratie optreedt, dient de behandeling met capecitabine onmiddellijk te worden onderbroken en de dehydratie te worden verholpen. De behandeling dient niet te worden hervat totdat de patiënt is gerehydrateerd en alle dehydratie veroorzakende factoren zijn verholpen of onder controle zijn. Toegepaste doseringswijzigingen dienen waar nodig te worden aangepast aan de dehydratie veroorzakende bijwerking (zie rubriek 4.2).

"Hand-foot"-syndroom: (ook bekend als "hand-foot"-huidreactie of palmoplantaire erythrodysesthesie of door chemotherapie geïnduceerd acraal erytheem):
Graad 1 "hand-foot"-syndroom wordt gedefinieerd als doof gevoel, dysesthesie/paresthesie, tinteling, pijnloze zwelling of erytheem van de handen en/of voeten en/of ongemak dat niet de normale dagelijkse activiteiten van de patiënt onmogelijk maakt.
Graad 2 "hand-foot"-syndroom wordt gedefinieerd als pijnlijk erytheem en zwelling van de handen en/of voeten en/of ongemak dat het verrichten van de normale dagelijkse activiteiten door de patiënt aantast.
Graad 3 "hand-foot"-syndroom wordt gedefinieerd als natte desquamatie, ulceratie, blaarvorming en ernstige pijn van de handen en/of voeten en/of ernstig ongemak waardoor de patiënt niet in staat is te werken of de normale dagelijkse activiteiten te verrichten. Als graad 2 of 3 "hand-foot"-syndroom optreedt, dient de behandeling met capecitabine onderbroken te worden tot de verschijnselen verdwijnen of in intensiteit verminderen tot graad 1. Na het optreden van graad 3 "hand-foot"-syndroom dienen de vervolgdoses capecitabine verlaagd te worden. Wanneer capecitabine en cisplatine in combinatie gebruikt worden, wordt het gebruik van vitamine B6 (pyridoxine) voor de symptomatische of secundaire profylactische behandeling van "hand-foot"-syndroom niet aanbevolen, wegens gepubliceerde meldingen dat het de werkzaamheid van cisplatine zou kunnen verminderen. Er zijn aanwijzingen dat dexpanthenol een effectieve profylaxe is voor "hand-foot"-syndroom bij patiënten die met capecitabine worden behandeld.

Cardiotoxiciteit: Cardiotoxiciteit, waaronder myocardinfarct, angina, ritmestoornissen, cardiogene shock, plotseling overlijden en elektrocardiografische veranderingen (waaronder zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging), is in verband gebracht met een therapie met fluoropyrimidine. Deze bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij patiënten met coronaire hartziekten in de anamnese. Hartaritmieën (waaronder ventrikelfibrillatie, torsade de pointes en bradycardie), angina pectoris en myocardinfarct, hartfalen en cardiomyopathie zijn gemeld bij patiënten die capecitabine kregen. Voorzichtigheid moet betracht worden bij patiënten met een significante hartziekte, aritmieën en angina pectoris in de anamnese (zie rubriek 4.8).

Hypo- en hypercalciëmie: Hypo- en hypercalciëmie is gemeld tijdens capecitabinebehandeling. Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met reeds bestaande hypo- en hypercalciëmie (zie rubriek 4.8).

Ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel: Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met een ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel b.v. hersenmetastasen of neuropathie (zie rubriek 4.8).

Diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding: Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding omdat verergering kan optreden tijdens capecitabinebehandeling.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Antistolling met coumarinederivaten: In een geneesmiddelinteractiestudie met een enkelvoudige dosis warfarine was er een significante toename in de gemiddelde AUC (+ 57%) van S-warfarin. Deze resultaten wijzen op een interactie, mogelijk te wijten aan een remming van het cytochroom P450 2C9 iso-enzymsysteem door capecitabine. Bij patiënten die co-medicatie krijgen met capecitabine en een oraal coumarinederivaat antistollingsmiddel dient de reactie op het anticoagulans (INR of protrombinetijd) nauwgezet gecontroleerd te worden en de dosering van het anticoagulans dient dienovereenkomstig te worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Verminderde leverfunctie: Bij gebrek aan veiligheids- en effectiviteitgegevens bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient capecitabinegebruik nauwlettend gevolgd te worden bij patiënten met een lichte tot matige disfunctie van de lever ongeacht de aan- of afwezigheid van levermetastasen. De toediening van capecitabine dient onderbroken te worden als aan de behandeling gerelateerde verhogingen van bilirubine van meer dan 3,0 x de bovengrens van de normaalwaarde of aan de behandeling gerelateerde verhogingen van hepatische aminotransferasen (ALT, AST) van meer dan 2,5 x de bovengrens van de normaalwaarde optreden. De behandeling met capecitabinemonotherapie kan worden hervat wanneer bilirubine daalt tot ≤ 3,0 x de bovengrens van de normaalwaarde of hepatische aminotransferase daalt tot ≤ 2,5 x de bovengrens van de normaalwaarde.

Verminderde nierfunctie: De incidentie van graad 3- of 4-bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 4.3).

DPD-deficiëntie: Zelden voorkomende, onverwachte, ernstige toxiciteit (bijvoorbeeld stomatitis, diarree, neutropenie en neurotoxiciteit) geassocieerd met 5-FU is toegeschreven aan een deficiëntie van DPD-activiteit. Daarom kan een link tussen afgenomen DPD-waarden en verhoogde, potentieel fatale toxische effecten van 5-FU niet worden uitgesloten.
Patiënten met een bekende DPD-deficiëntie mogen niet met capecitabine worden behandeld (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een niet herkende DPD-deficiëntie die worden behandeld met capecitabine, kunnen levensbedreigende toxiciteiten, zich manifesterend als een acute overdosis, optreden (zie rubriek 4.9). Wanneer acute toxiciteiten graad 2-4 optreden, moet de behandeling direct worden gestaakt totdat de waargenomen toxiciteiten zijn verdwenen. Definitief staken van de behandeling moet worden overwogen op basis van klinische beoordeling bij aanvang, duur en hevigheid van de waargenomen toxiciteiten.

Oogheelkundige complicaties: Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden met betrekking tot oogheelkundige complicaties, zoals hoornvliesontsteking en hoornvliesafwijkingen, met name als zij al een voorgeschiedenis hebben van oogaandoeningen. Indien klinisch relevant dient behandeling van oogaandoeningen gestart te worden.

Ernstige huidreacties: Capecitabine kan ernstige huidreacties veroorzaken zoals het stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Behandeling met capecitabine moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een ernstige huidreactie krijgen tijdens de behandeling.

Hulpstoffen: Aangezien dit geneesmiddel watervrij lactose bevat als hulpstof, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

<u>Interactie met andere geneesmiddelen</u>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Cytochroom P-450 2C9-substraten: Anders dan bij warfarine, zijn er geen formele geneesmiddelinteractiestudies tussen capecitabine en andere CYP2C9-substraten uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer capecitabine tegelijkertijd wordt toegediend met 2C9-substraten (bijvoorbeeld fenytoïne). Zie ook de interacties met coumarinederivaten-anticoagulantia hieronder en rubriek 4.4.

Coumarinederivaten-anticoagulantia: Bij patiënten die capecitabine samen met coumarinederivaten-anticoagulantia zoals warfarine en fenprocoumon gebruikten, zijn veranderde stollingsparameters en/of bloeding gemeld. Deze verschijnselen traden op binnen enkele dagen tot enkele maanden na het begin van de capecitabinebehandeling en in sommige gevallen binnen één maand na het stoppen van de capecitabinebehandeling. In een klinische farmacokinetische interactiestudie nam, na een enkelvoudige dosis van 20 mg warfarine, door de behandeling met capecitabine, de AUC van S-warfarine met 57% toe met een 91% toename in de INR-waarde. Omdat het metabolisme van R-warfarine niet was beïnvloed, wijzen deze resultaten erop dat capecitabine het iso-enzym 2C9 onderdrukt maar geen invloed heeft op de iso-enzymen 1A2 en 3A4. Patiënten die capecitabine samen met coumarinederivaten-anticoagulantia gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in de stollingsparameters (PT of INR) en de dosis van het anticoagulans dient dienovereenkomstig te worden aangepast.

Fenytoïne: Tijdens het gecombineerd gebruik van capecitabine en fenytoïne zijn verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne gemeld die in enkele gevallen tot symptomen van fenytoïne-intoxicatie hebben geleid. Patiënten die tegelijkertijd fenytoïne en capecitabine gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne.

Folinezuur/foliumzuur: Een combinatiestudie met capecitabine en folinezuur wees erop dat folinezuur geen belangrijk effect heeft op de farmacokinetiek van capecitabine en de metabolieten ervan. Folinezuur heeft echter een effect op de farmacodynamiek van capecitabine en de toxiciteit kan mogelijk versterkt worden door folinezuur: de maximaal getolereerde dosis (MTD) van alleen capecitabine bij toepassing van het intermitterend schema, is 3000 mg/m^2 per dag, terwijl die slechts 2000 mg/m^2 per dag is wanneer capecitabine in combinatie met folinezuur (tweemaal daags 30 mg oraal) werd gegeven. De toegenomen toxiciteit kan relevant zijn wanneer men overgaat van 5-FU/LV naar een capecitabineregime. Dit kan ook relevant zijn voor foliumzuursuppletie naar aanleiding van folaatdeficiëntie, door de overeenkomst tussen folinezuur en foliumzuur.

Sorivudine en analoga: Een klinische significante geneesmiddeleninteractie is beschreven tussen sorivudine en 5-FU als gevolg van de remming van dihydropyrimidine dehydrogenase door sorivudine. Deze interactie, die leidt tot een toegenomen fluoropyrimidinetoxiciteit, is potentieel fataal. Daarom mag capecitabine niet samen met sorivudine of chemische verwante analoga, zoals brivudine, toegediend worden (zie rubriek 4.3). Er moet minstens 4 weken tijd zitten tussen het staken van de behandeling met sorivudine of chemisch verwante analoga zoals brivudine en het starten van de behandeling met capecitabine.

Antacida: Het effect van een antacidum met aluminium- en magnesiumhydroxide op de farmacokinetiek van capecitabine werd onderzocht. Er was een kleine toename van de plasmaconcentratie van capecitabine en één metaboliet (5'-DFCR); er was geen effect op de 3 belangrijkste metabolieten (5'-DFUR, 5-FU en FBAL).

Allopurinol: Interacties met allopurinol zijn waargenomen met betrekking tot 5-FU met mogelijk afgenomen werkzaamheid van 5-FU. Comedicatie van allopurinol en capecitabine dient vermeden te worden.

Interferon alfa: De maximaal tolereerbare dosis van capecitabine was 2000 mg/m^2 per dag wanneer het gecombineerd werd met interferon alfa-2a (3 miljoen IE/m^2); wanneer capecitabine als monotherapie werd gegeven was deze dosering 3000 mg/m^2.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Radiotherapie: de maximaal tolereerbare dosis van capecitabine als intermitterende monotherapie is 3000 mg/m^2 per dag, terwijl gecombineerd met radiotherapie bij rectaalkanker de maximaal tolereerbare dosis 2000 mg/m^2 per dag is, ingenomen volgens een continu doseringsschema of dagelijks van maandag tot en met vrijdag gedurende een radiotherapiekuur van 6 weken.

Oxaliplatine: er zijn geen klinisch significante verschillen opgetreden in de blootstelling aan capecitabine of de metabolieten daarvan, in de vrije hoeveelheid platina of totale hoeveelheid platina wanneer capecitabine toegediend werd in combinatie met oxaliplatine of in combinatie met oxaliplatine en bevacizumab.

Bevacizumab: er was geen klinisch significant effect van bevacizumab op de farmacokinetische parameters van capecitabine of de metabolieten daarvan in de aanwezigheid van oxaliplatine.

Voedselinteractie
In alle klinische studies werden de patiënten geïnstrueerd capecitabine binnen 30 minuten na een maaltijd in te nemen. Omdat de huidige veiligheids- en effectiviteitsgegevens zijn gebaseerd op de toediening samen met voedsel, wordt het aanbevolen capecitabine samen met voedsel in te nemen. Toediening samen met voedsel vermindert de snelheid van absorptie van capecitabine (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen
Vrouwen die zwanger kunnen worden dient aangeraden te worden zwangerschap te vermijden tijdens de therapie met capecitabine. Als vrouwen zwanger worden tijdens de therapie met capecitabine, moet duidelijk worden gewezen op de mogelijke schade voor de foetus. Een effectieve anticonceptiemethode moet worden gebruikt tijdens de behandeling.

Zwangerschap
Er zijn geen studies gedaan met zwangere vrouwen die behandeld werden met capecitabine. Er moet echter aangenomen worden dat capecitabine foetale schade zou kunnen aanrichten wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Bij voortplantingstoxiciteitsstudies bij dieren veroorzaakte de toediening van capecitabine embryoletaliteit en teratogeniciteit. Deze bevindingen zijn de te verwachten effecten van fluoropyrimidinederivaten. Capecitabine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is onbekend of capecitabine bij de mens overgaat in de moedermelk. Bij zogende muizen werden aanzienlijke hoeveelheden capecitabine en de metabolieten in de melk aangetroffen. Borstvoeding dient te worden gestaakt tijdens capecitabinebehandeling.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van capecitabine op de vruchtbaarheid. Mannen en vrouwen die zwanger kunnen worden namen alleen deel aan de capecitabine-registratiestudies als zij ermee hadden ingestemd om een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken gedurende de studie en een redelijke tijd na afloop van de studie.
In dieronderzoeken werden effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Capecitabine heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Capecitabine kan duizeligheid, vermoeidheid en misselijkheid veroorzaken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het globale veiligheidsprofiel van capecitabine is gebaseerd op gegevens van meer dan 3000 patiënten behandeld met capecitabinemonotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes bij meerdere indicaties. De veiligheidsprofielen van capecitabinemonotherapie bij de gemetastaseerde borstkanker, gemetastaseerde colorectaalkanker en adjuvant colonkanker populaties zijn vergelijkbaar. Zie rubriek 5.1 voor details over de voornaamste onderzoeken, inclusief opzet van de studie en belangrijkste resultaten met betrekking tot werkzaamheid.

De meest voorkomende en/of klinisch relevante, aan de behandeling gerelateerde, bijwerkingen waren gastro-intestinale aandoeningen (vooral diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, stomatitis), en het "hand-foot"-syndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie), vermoeidheid, asthenie, anorexia, cardiotoxiciteit, toegenomen nierdysfunctie bij patiënten met bestaande verminderde nierfunctie en trombose/embolieën.

Tabel met samenvattingen van bijwerkingen

Bijwerkingen die volgens de onderzoekers mogelijk, waarschijnlijk of enigszins gerelateerd zijn aan de toediening van capecitabine zijn weergegeven in tabel 4 voor capecitabine toegediend als monotherapie en in tabel 5 voor capecitabine toegediend in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes bij meerdere indicaties. De volgende aanduidingen worden gebruikt om de bijwerkingen naar frequentie te rangschikken: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Capecitabinemonotherapie
In tabel 4 staan bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van capecitabinemonotherapie gebaseerd op een gecombineerde analyse van veiligheidsgegevens uit drie belangrijke klinische studies (studies M66001, SO14695 en SO14796) waar meer dan 1900 patiënten zijn geïncludeerd. Bijwerkingen zijn aan de van toepassing zijnde frequentiegroep toegevoegd in overeenstemming met de totale incidentie volgens de gecombineerde analyse.

Tabel 4 Samenvatting van gerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten behandeld met capecitabinemonotherapie

Lichaamsstelsel	**Zeer vaak** ***Alle graden***	**Vaak** ***Alle graden***	**Soms** ***Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd***	**Zelden/Zeer zelden** **(Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	-	Virale herpes infecties, Nasopharyngitis, Lageluchtweg-infecties	Sepsis, Urineweginfectie, Cellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Orale candidiasis, Influenza, Gastro-enteritis, Schimmelinfectie, Infectie, Abces aan tand of kies	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Soms *Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	-	-	Lipoom	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	-	Neutropenie, Anemie	Febriele neutropenie, Pancytopenie, Granulocytopenie, Thrombocytopenie, Leukopenie, Hemolytische anemie, Internationale Genormaliseerde Ratio (INR) verhoogd/ Protrombinetijd verlengd	
Immuunsysteem-aandoeningen	-	-	Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Anorexie	Dehydratie, Gewichtsafname	Diabetes, Hypokaliëmie, Eetstoornis, Ondervoeding, Hypertriglyceridemie	
Psychische stoornissen	-	Slapeloosheid, Depressie	Verwardheid, Paniekaanvallen, Depressieve stemming, Verlaagd libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen	-	Hoofdpijn, Lethargie, Duizeligheid, Paresthesie, Dysgeusie	Afasie, Verminderd geheugen, Ataxie, Syncope, Evenwichtsstoornis, Sensorische stoornis, Perifere neuropathie	Zeer zelden: Toxische leuko-encefalopathie
Oogaandoeningen	-	Toename traanvocht, Conjunctivitis, Oogirritatie	Verminderde gezichtsscherpte, Diplopie	Zelden: Stenose van de traanbuis, Hoornvlies-aandoeningen, Keratitis, Keratitis punctata
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	-	-	Vertigo, Oorpijn	
Hartaandoeningen	-	-	Onstabiele angina, Angina pectoris, Myocardiale ischemie, Atriumfibrilleren, Aritmie, Tachycardie, Sinus tachycardie, Palpitaties	Zelden: Ventrikel-fibrillatie, QT-verlenging, Torsade de pointes, Bradycardie, Vasospasme
Bloedvat-	-	Tromboflebitis	Diepveneuze	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Soms *Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
aandoeningen			trombose, Hypertensie, Petèchiae, Hypotensie, Opvliegers, Perifere koudheid	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	-	Dyspnoe, Epistaxis, Hoest, Rinorroe	Pulmonaire embolie, Pneumothorax, Hemoptyse, Astma, Inspanningsdyspnoe	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, Braken, Misselijkheid, Stomatitis, Buikpijn	Gastro-intestinale bloedingen, Obstipatie, Pijn in de bovenbuik, Dyspepsie, Flatulentie, Droge mond	Darmverstopping, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysfagie, Pijn in de onderbuik, Oesofagitis, Onaangenaam gevoel in de buik, Gastrooesofageale refluxaandoening, Colitis, Bloed in ontlasting	
Lever- en galaandoeningen	-	Hyperbilirubinemie, Afwijkingen van leverfunctietesten	Geelzucht	Zelden: Leverfalen, Cholestatische hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Palmoplantaire erythro-dysesthesie syndroom	Huiduitslag, Alopecia, Erytheem, Droge huid, Pruritus, Hyperpigmentatie van de huid, Maculeuze uitslag, Schilfering van de huid Dermatitis, Pigmentatiestoornis, Nagelaandoening	Blaren, Huidzweren, Huiduitslag, Urticaria, Fotosensitiviteits-reactie, Palmair erytheem, Gezwollen gezicht, Purpura, “Radiation recall”-syndroom	Zelden: Cutane lupus erythematosus, Zeer zelden: Ernstige huidreacties waaronder stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	-	Pijn in de ledematen, Rugpijn, Artralgie	Gezwollen gewrichten, Pijn in de botten, Aangezichtspijn, Spierstijfheid, Spierzwakte	
Nier- en urineweg-aandoeningen	-	-	Hydronefrose, Urine incontinentie, Hematurie, Nocturie, Verhoogde creatininebloedspie-gel	
Voortplantings-	-	-	Vaginale bloedingen	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Soms *Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
stelsel- en borstaandoeningen				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid, Asthenie	Pyrexie, Perifeer oedeem, Malaise, Pijn op de borst	Oedeem, Rillingen, Influenza-achtige ziekteverschijnselen, Koortsrillingen, Verhoogde lichaamstemperatuur	

<u>*Capecitabine in combinatietherapie*</u>
In tabel 5 staan bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes bij meerdere indicaties. Deze zijn gebaseerd op veiligheidsgegevens van meer dan 3000 patiënten. Bijwerkingen zijn aan de van toepassing zijnde frequentiegroep (Zeer vaak of Vaak) toegevoegd in overeenstemming met de hoogste incidentie die in een van de belangrijkste klinische studies werd gezien en zijn alleen toegevoegd als ze gezien werden **naast** de bijwerkingen die gezien werden bij capecitabinemonotherapie of die met een **hogere frequentie** voorkwamen in vergelijking tot capecitabinemonotherapie (zie tabel 4). Bijwerkingen die "Soms" gemeld zijn voor capecitabine in combinatietherapie zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die gemeld zijn bij capecitabinemonotherapie of die gemeld zijn bij monotherapie met het combinatiegeneesmiddel (in literatuur en/of respectievelijke samenvatting van productkenmerken).

Sommige van de bijwerkingen zijn reacties die vaak gezien worden met het combinatiegeneesmiddel (bijv. perifere sensorische neuropathie met docetaxel of oxaliplatine, hypertensie met bevacizumab); desalniettemin kan een exacerbatie door capecitabinebehandeling niet worden uitgesloten.

Tabel 5 Samenvatting van de gerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten die behandeld zijn met capecitabine in combinatietherapie **naast** de bijwerkingen die gemeld zijn bij capecitabinemonotherapie of die met een **hogere frequentie** voorkwamen in vergelijking met capecitabinemonotherapie

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
Infecties en parasitaire aandoeningen	-	Herpes zoster, Urineweginfectie, Orale candidiasis, Bovensteluchtweginfecties, Rinitis, Influenza, +Infecties. Orale herpes	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	+Neutropenie, +Leukopenie, +Anemie, +Neutropenische koorts, Thrombocytopenie	Beenmerg depressie, +Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen	-	Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoorniss	Verminderde eetlust	Hypokaliëmie, Hyponatriëmie, Hypomagnesemie,	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
en		Hypocalcemie, Hyperglykemie	
Psychische stoornissen	-	Slaapstoornis, Angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Paresthesie, Dysesthesie, Perifere neuropathie, Perifere sensorische neuropathie, Dysgeusie, Hoofdpijn	Neurotoxiciteit, Tremor, Neuralgie, Overgevoeligheidsreactie, Hypoaesthesie	
Oogaandoeningen	Toename traanvocht	Visuele stoornissen, Droge ogen, Oogpijn, Verminderd zicht, Wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	-	Tinnitus, Hypoacusis	
Hartaandoeningen	-	Atriumfibrilleren, Cardiale ischemie/infarct	
Bloedvataandoeningen	Oedeem in de onderste ledematen, Hypertensie, +Emboliën en trombose	Opvliegers, Hypotensie, Hypertensieve crisis, Opvliegers, Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Keelpijn, Pharynx dysesthesie	Hikken, Pharyngolaryngeale pijn, Dysfonie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Obstipatie, Dyspepsie	Hoge gastro-intestinale bloedingen, Mondzweren, Gastritis, Abdominale distensie, Gastro-oesofageale refluxaandoening, Orale pijn, Slikstoornissen, Rectale bloedingen, Pijn in de onderbuik, Orale dysesthesie, Orale paresthesie, Orale hypotasthesie, Buikklachten	
Lever- en galaandoeningen	-	Abnormale leverfunctie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia, Nagelaandoeningen	Hyperhidrose, Erythemateuze uitslag, Urticaria, Nachtelijk zweten	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie, Artralgie, Pijn in de extremiteiten	Pijn in de kaak, Spierspasmen, Kaakkramp, Spierzwakte	
Nier- en urinewegaandoeningen	-	Hematurie, Proteïnurie, Afname van creatinine klaring door de nieren, Dysurie	Zelden: Acuut nierfalen secundair aan dehydratie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Pyrexie, Zwakte, +Lethargie, Temperatuur intolerantie	Slijmvliesontsteking, Pijn in de ledematen, Rillingen, Pijn op de borst, Influenza-achtige ziekteverschijnselen, +Koorts, Infusiegerelateerde reactie, Reactie op de injectieplaats, Pijn op de infusieplaats, Pijn op de injectieplaats	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-	-	Kneuzingen	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
complicaties			

[+] Voor iedere term was de frequentiebepaling gebaseerd op bijwerkingen van alle graden. Voor termen aangeduid met een + was de frequentiebepaling gebaseerd op bijwerkingen met graad 3-4. Bijwerkingen zijn vermeld volgens de hoogste incidentie gezien in een van de belangrijkste combinatiestudies.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

"*Hand-foot"-syndroom (zie rubriek 4.4*)
Bij een capecitabinedosering van 1250 mg/m^2 tweemaal daags op dag 1 t/m dag 14 elke 3 weken werd een frequentie van 53% tot 60% HFS van alle graden waargenomen bij studies met een capecitabinemonotherapie (deze studies omvatten adjuvante therapie bij colonkanker, behandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker en behandeling van borstkanker) en een frequentie van 63% werd waargenomen bij de capecitabine/docetaxelarm voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. Bij een capecitabine dosering van 1000 mg/m^2 tweemaal daags op dag 1 t/m dag 14 elke 3 weken, werd een frequentie van 22% tot 30% HFS van alle graden gezien bij capecitabinecombinatietherapie.

Een meta-analyse van 14 klinische studies met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabinemonotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes in meerdere indicaties (colon-, colorectaal-, maag- en borstkanker) toonde aan dat HFS (alle graden) plaats vond in 2066 patiënten (43%) na een mediane tijd van 239 [95%-BI 201-288] dagen na start van de behandeling met capecitabine. In alle studies samen, werden de volgende co-variabelen statistisch significant in verband gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS: toenemende capecitabinestartdosering (gram), afnemende cumulatieve capecitabinedosering (0,1*kg), toenemende relatieve dosisintensiteit in de eerste zes weken, toenemende duur van de studiebehandeling (weken), toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar), vrouwelijke geslacht en een goede ECOG Performance Status bij aanvang (0 versus ≥1).

Diarree (zie rubriek 4.4)
Capecitabine kan diarree veroorzaken. Dit is ongeveer bij 50% van de patiënten gezien.

De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen, de volgende co-variabelen statistisch significant in verband werden gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van diarree: toenemende capecitabinestartdosering (gram), toenemende duur van de studiebehandeling (weken), toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar) en vrouwelijk geslacht. De volgende co-variabelen werden statistisch significant in verband gebracht met een verlaagd risico op het krijgen van diarree: toenemende cumulatieve capecitabinedosering (0,1*kg) en toenemende relatieve dosisintensiteit in de eerste zes weken.

Cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4)
Naast de bijwerkingen die in tabel 4 en 5 zijn beschreven, zijn de volgende bijwerkingen met een incidentie van minder dan 0,1% geassocieerd met het gebruik van capecitabine als monotherapie, gebaseerd op een gecombineerde analyse van klinische veiligheidsgegevens van 7 klinische studies waarbij 949 patiënten waren geïncludeerd (2 fase III en 5 fase II klinische studies bij gemetastaseerde colorectaal-kanker en gemetastaseerde borstkanker): cardiomyopathie, hartfalen, plotseling overlijden en ventriculaire extrasystolen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Encefalopathie
Naast de bijwerkingen die in tabel 4 en 5 zijn beschreven, en op basis van de bovengenoemde gecombineerde analyse van klinische veiligheidsgegevens van 7 klinische studies, werd encefalopathie ook geassocieerd met het gebruik van capecitabinemonotherapie met een incidentie van minder dan 0,1%.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.2)
Een analyse van de veiligheidsgegevens van patiënten van ≥ 60 jaar behandeld met capecitabinemonotherapie en een analyse van patiënten behandeld met capecitabine in combinatie met docetaxel laat een toename van de incidentie zien van aan de behandeling gerelateerde graad 3- en 4-bijwerkingen en aan de behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen in vergelijking met patiënten van < 60 jaar. Bij de combinatietherapie met capecitabine en docetaxel waren ook meer patiënten van ≥ 60 jaar die de therapie vroegtijdig staakten door bijwerkingen vergeleken met patiënten van < 60 jaar.

De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen een toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar) statistisch significant in verband werd gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS en diarree en met een verlaagd risico op het krijgen van neutropenie.

Geslacht
De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen het vrouwelijk geslacht statistisch significant in verband werd gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS en diarree en met een verlaagd risico op het krijgen van neutropenie.

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2)
Een analyse van de veiligheidsgegevens van patiënten behandeld met capecitabinemonotherapie (colorectaalkanker) met een nierfunctiestoornis bij aanvang laat een toename van de incidentie zien van aan de behandeling gerelateerde graad 3- en 4-bijwerkingen vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (36% bij patiënten zonder nierfunctiestoornis n=268, versus 41% bij milde n=257 en 54% bij matige n=59, respectievelijk) (zie rubriek 5.2). Patiënten met een matige nierfunctiestoornis laten een toename van dosisreductie zien (44%) versus 33% en 32% bij patiënten met geen of milde nierfunctiestoornis en laten een toename van vroegtijdig staken van de behandeling zien (21% staakte tijdens de eerste 2 cycli) versus 5% en 8% bij patiënten met geen of milde nierfunctiestoornis.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*.

4.9 Overdosering

De verschijnselen van een acute overdosering omvatten misselijkheid, braken, diarree, mucositis, gastro-intestinale irritatie en bloeding en beenmergdepressie. De medische behandeling van overdosering dient de gebruikelijke therapeutische en ondersteunende medische interventies te omvatten om de aanwezige klinische verschijnselen te corrigeren en om de mogelijke complicaties ervan te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, anti-metabolieten, pyrimidine-analogen, ATC-code: L01BC06

Capecitabine is een niet-cytotoxisch fluoropyrimidinecarbamaat dat werkt als een oraal toegediende precursor van het cytotoxische deel, 5-fluoro-uracil (5-FU). Capecitabine wordt via verschillende enzymatische stappen geactiveerd (zie rubriek 5.2). Het enzym, betrokken bij de uiteindelijke omzetting tot 5-FU, thymidine fosforylase (ThyPase), wordt in tumorweefsels aangetroffen maar ook in normale weefsels, hoewel in lagere concentraties. In humane kanker xenotransplantaatmodellen is een synergistisch effect aangetoond van capecitabine in combinatie met docetaxel wat gerelateerd kan zijn aan de opregulatie van thymidine fosforylase door docetaxel.

Er is bewijs dat het metabolisme van 5-FU via de anabolische route de methyleringsreactie van deoxyuridylinezuur tot thymidylinezuur blokkeert, waardoor het interfereert met de synthese van deoxyribonucleïnezuur (DNA). De inbouw van 5-FU leidt ook tot een remming van de RNA- en eiwitsynthese. Aangezien DNA en RNA essentieel zijn voor de deling en het groeiproces van cellen zou het effect van 5-FU kunnen berusten op het creëren van een thymidine tekort dat ongebalanceerde celgroei en celdood teweegbrengt. De effecten van het DNA en RNA tekort zijn het meest uitgesproken bij die cellen die sneller prolifereren en die 5-FU sneller metaboliseren.

Conceptrapport niet langer geregistreerd

Colon- en colorectaalkanker

Monotherapie met capecitabine bij adjuvante colonkanker
Gegevens afkomstig van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie bij patiënten met stadium III (Dukes' C) colonkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine als adjuvant behandeling bij patiënten met colonkanker (XACT Studie, M66001). Bij deze studie werden 1987 patiënten gerandomiseerd behandeld met capecitabine (tweemaal daags 1250 mg/m^2 gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 1 week, gegeven in drieweekse cycli gedurende 24 achtereenvolgende weken) of met 5-FU en leucovorine (Mayo schema: 20 mg/m^2 leucovorine i.v. gevolgd door 425 mg/m^2 i.v. bolus 5-FU op dag 1 tot 5, elke 28 dagen gedurende 24 achtereenvolgende weken). De ziekte-vrije overleving voor capecitabine was op zijn minst equivalent aan die voor i.v. 5-FU/LV binnen de protocolpopulatie (hazard ratio 0,92; 95%-BI 0,80-1,06). Bij de gehele gerandomiseerde populatie vertoonden testen op het verschil in ziekte-vrije en de algehele overleving voor capecitabine vs. 5-FU/LV hazard ratio's van respectievelijk 0,88 (95 % BI 0,77-1,01; p=0,068) en 0,86 (95%-BI 0,74-1,01; p=0,060). De mediane follow-up op het moment van analyse was 6,9 jaar. In een vooraf vastgestelde multivariate Cox-analyse werd superioriteit van capecitabine aangetoond in vergelijking met 5-FU/LV-bolus. De volgende factoren werden voorafgaand aan inclusie gespecificeerd in het statistisch analyse plan: leeftijd, tijd tussen de operatie en randomisatie, geslacht, baseline CEA-spiegels, aantal lymfeklieren en het land. In de geheel gerandomiseerde populatie werd aangetoond dat capecitabine voor ziektevrije overleving superieur is ten opzichte van 5FU/LV (hazard ratio 0,849; 95%-BI 0,739-0,976; p=0,0212), evenals voor totale overleving (hazard ratio 0,828; 95%-BI 0,705-0,971; p=0,0203).

Combinatietherapie bij adjuvante colonkanker
Gegevens uit een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3 klinische studie bij patiënten met stadium III (Dukes' C) colonkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine (XELOX) voor de adjuvante behandeling van patiënten met colonkanker (NO16968 studie). In deze studie werden 944 patiënten gerandomiseerd naar 3-weekse cycli gedurende 24 weken met capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 2 weken, gevolgd door een rustperiode van een week) in combinatie met oxaliplatine (130 mg/m^2 intraveneuze infusie gedurende 2 uur op dag 1,

iedere 3 weken); 942 patiënten werden gerandomiseerd naar bolus 5-FU en leucovorin. In de primaire analyse voor DFS in de ITT-populatie, wees XELOX uit dat het significant superieur was aan 5-FU/LV (HR=0,80, 95% BI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Het 3 jaarse DFS-percentage was 71% voor XELOX versus 67% voor 5-FU/LV. De analyse voor het secundaire eindpunt van RFS bevestigt deze resultaten met een HR van 0,78 (95% BI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) voor XELOX vs. 5-FU/LV. XELOX liet een trend zien naar superieure OS met een HR van 0,87 (95% BI=[0,72; 1,05]; p=0,1486 wat zich vertaalt in een 13% vermindering in risico op overlijden. Het 5-jaarse OS-percentage was 78% voor XELOX versus 74% voor 5-FU/LV. De werkzaamheidsdata zijn gebaseerd op een mediane observatietijd van 59 maanden voor OS en 57 maanden voor DFS. Het percentage patiënten dat zich terugtrok als gevolg van bijwerkingen was hoger in de XELOX combinatietherapiearm (21%) in vergelijking met de 5-FU/LV monotherapiearm (9%) in de ITT-populatie.

Monotherapie met capecitabine bij gemetastaseerde colorectaalkanker
Gegevens, afkomstig uit twee identiek opgezette multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studies (SO14695, SO14796), ondersteunen het gebruik van capecitabine voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaalkanker. Bij deze studies werden 603 patiënten at random behandeld met capecitabine (1250 mg/m^2/ tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 1 week en gegeven in drieweekse cycli). 604 patiënten werden at random behandeld met 5-FU en leucovorine (Mayo-schema: 20 mg/m^2 leucovorine IV gevolgd door 425 mg/m^2 IV bolus 5-FU op dag 1 tot 5, elke 28 dagen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 25,7% (capecitabine) versus 16,7% (Mayo-schema); p < 0,0002. De mediane tijd tot progressie was 140 dagen (capecitabine) versus 144 dagen (Mayo-schema). De mediane overleving was 392 dagen (capecitabine) versus 391 dagen (Mayo schema). Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot monotherapie met capecitabine in colorectaalkanker in vergelijking met eerstelijnscombinatieschema's.

Combinatietherapie bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker
Gegevens uit een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase III klinisch onderzoek (NO16966) ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine of in combinatie met oxaliplatine en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker. Het onderzoek bestond uit twee delen: een initieel deel met 2 armen waarin 634 patiënten gerandomiseerd werden naar twee verschillende behandelgroepen, inclusief XELOX of FOLFOX-4, en een vervolg 2x2 factoriaal deel waarin 1401 patiënten gerandomiseerd waren naar vier verschillende behandelgroepen, inclusief XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab, en FOLFOX-4 plus bevacizumab. Zie tabel 6 voor behandelingsregimes.

Geneeskundig niet langer geregistreerd

Tabel 6 Behandelingsregimes in studie NO16966 (mCRC)

	Behandeling	Startdosering	Schema
FOLFOX-4 of FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m^2 IV 2 uur	Oxaliplatine op dag 1, iedere 2 weken
	Leucovorine	200 mg/m^2 IV 2 uur	Leucovorine op dag 1 en 2, iedere 2 weken
	5-Fluorouracil	400 mg/m^2 IV bolus, gevolgd door 600 mg/m^2 IV 22 uur	5-fluorouracil IV bolus/infusie, elk op dag 1 en 2, iedere 2 weken
	Placebo of Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 minuten	Dag 1, voorafgaand aan FOLFOX-4, iedere 2 weken
XELOX of XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m^2 IV 2 uur	Oxaliplatine op dag 1, iedere 3 weken
	Capecitabine	1000 mg/m^2 tweemaal daags oraal	Capecitabine oraal tweemaal daags gedurende 2 weken (gevolgd door 1 week zonder behandeling)
	Placebo of	7,5 mg/kg IV	Dag 1, voorafgaand aan XELOX,

	Bevacizumab	30-90 minuten	iedere 3 weken
5-Fluorouracil:	IV bolus injectie onmiddellijk na leucovorine		

Er is non-inferioriteit voor de XELOX-bevattende armen in vergelijking met de FOLFOX-4-bevattende armen aangetoond in termen van progressievrije overleving in de geschikte patiënten populatie (zie tabel 7). De resultaten geven aan dat XELOX equivalent is aan FOLFOX-4 in termen van totale overleving (zie tabel 7). Een vergelijking van XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab was een vooraf gespecificeerde exploratieve analyse. In deze vergelijking van behandelingssubgroepen was XELOX plus bevacizumab vergelijkbaar met FOLFOX-4 plus bevacizumab in termen van progressievrije overleving (hazard ratio 1,01; 97,5%-BI 0,84-1,22). De mediane follow-up ten tijde van de primaire analyse in de intent-to-treat populatie was 1,5 jaar; gegevens van analyses volgend op een additionele 1 jaar follow-up zijn ook beschreven in tabel7 . Echter, de "on-treatment" PFS analyse bevestigde niet de algemene PFS en OS analyse: de hazard ratio voor XELOX versus FOLFOX was 1,24 met 97, 5% BI 1,07-1,44. Hoewel de gevoeligheidsanalysen aantonen dat het verschil in regime schema's en het moment van de tumorbeoordeling invloed hebben op de "on-treatment" PFS-analyse, is een volledige verklaring voor dit resultaat nog niet gevonden.

Tabel 7 Voornaamste effectiviteitresultaten voor de non-inferioriteitsanalyse van studie NO16966

PRIMAIRE ANALYSE			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT: N=1017)**	**FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)**	
Populatie	**Mediane tijd tot voorval (Dagen)**		**HR (97,5% BI)**
Parameter: Progressievrije overleving			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Totale overleving			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ADDITIONELE 1 JAAR OVERLEVING			
Populatie	**Mediane tijd tot voorval (Dagen)**		**HR (97,5% BI)**
Parameter: Progressievrije Overleving			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Totale overleving			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=geschikte patiëntenpopulatie; **ITT=intent-to-treat populatie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een gerandomiseerde gecontroleerde fase III-studie (CAIRO) werd het effect van het gebruik van capecitabine met een aanvangsdosis van 1000 mg/m^2 gedurende 2 weken iedere 3 weken in combinatie met irinotecan voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectaalkanker onderzocht. Achthonderdtwintig patiënten werden gerandomiseerd naar een sequentiële behandeling (n=410) of combinatiebehandeling (n=410) te ontvangen. Sequentiële behandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen), tweedelijns irinotecan (350 mg/m^2 op dag 1) en derdelijns combinatie van capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m^2 op dag 1). Combinatiebehandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen) gecombineerd met irinotecan (250 mg/m^2 op dag 1) (XELIRI) en tweedelijns capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m^2 op dag 1). Alle behandelingscycli werden met intervallen van 3 weken toegediend. In de eerstelijnsbehandeling was de mediane progressievrij overleving in de intent-to-treat populatie 5,8 maanden (95% BI 5,1-6,2 maanden) voor capecitabinemonotherapie en 7,8 maanden (95%-BI7,0-8,3 maanden; p=0,0002) voor XELIRI. Dit was echter geassocieerd met een verhoogde

incidentie van gastro-intestinale toxiciteit en neutropenie gedurende de eerstelijnsbehandeling met XELIRI (26% en 11% voor XELIRI en eerstelijns capecitabine, respectievelijk).

XELIRI is vergeleken met 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) in drie gerandomiseerde studies bij patiënten met gemetastaseerd colorectaalkanker. De XELIRI-behandelingsregimes bestonden uit capecetabine 1000 mg/m^2 tweemaal daags op dagen 1 tot 14 in een drieweekse cyclus gecombineerd met irinotecan 250 mg/m^2 op dag 1. In de grootste studie (BICC-C) werden patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met open label FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) of XELIRI (n=141) en vervolgens gerandomiseerd naar een dubbelblinde behandeling met celecoxib of placebo. De mediane PFS was 7,6 maanden voor FOLFIRI, 5,9 maanden voor mIFL (p=0,004 voor de vergelijking met FOLFIRI) en 5,8 maanden voor XELIRI (p=0,015). De mediane OS was 23,1 maanden voor FOLFIRI, 17,6 maanden voor mIFL (p=0,09) en 18,9 maanden voor XELIRI (p=0,27). Patiënten behandeld met XELIRI ervaarden bovenmatige gastro-intestinale toxiciteit vergeleken met FOLFIRI (diarree respectievelijk 48% en 14% voor XELIRI en FOLFIRI).

In de EORTC studie werden patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met open-label FOLFIRI (n=41) of XELIRI (n=44), gevolgd door een verdere randomisatie naar een dubbelblinde behandeling met celecoxib of placebo. De mediane PFS- en OS-tijden waren korter voor XELIRI vergeleken met FOLFIRI (PFS 5,9 versus 9,6 maanden en OS 14,8 versus 19,9 maanden). Daarnaast werden overmatige percentages van diarree gerapporteerd bij patiënten die XELIRI ontvingen (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

In de studie gepubliceerd door Skof et al, werden patiënten gerandomiseerd naar behandeling met FOLFIRI of XELIRI. Het algemene responspercentage was 49% in de XELIRI-arm en 48% in de FOLFIRI-arm (p=0,76). Aan het einde van de behandeling had 37% van de patiënten in de XELIRI-arm en 26% in de FOLFIRI-arm geen aantoonbare ziekte meer (p=0,56). Toxiciteit was vergelijkbaar tussen de behandelingen, afgezien van neutropenie, wat vaker gerapporteerd werd in patiënten die met FOLFIRI behandeld werden.

Monatgnani et al gebruikte de resultaten van de bovenstaande 3 studies om een totale analyse te leveren van gerandomiseerde studies die FOLFIRI- en XELIRI-behandelingsregimes vergeleken voor de behandeling van mCRC. Een significante vermindering van het risico op progressie werd geassocieerd met FOLFIRI (HR, 0,76; 95% BI: 0,62-0,95; p<0,01), gedeeltelijk toe te schrijven aan de slechte verdraagbaarheid van de gebruikte XELIRI-behandelingsregimes.

Gegevens uit een gerandomiseerde klinische studie (Souglakos et al, 2012) die behandeling met FOLFIRI + bevacizumab vergeleek met behandeling met XELIRI + bevacizumab, toonde geen significante verschillen in PFS of OS tussen de behandelingen. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met FOLFIRI + bevacizumab (arm A, n=167) of XELIRI + bevacizumab (arm B, n=166). Voor arm B, XELIRI-behandeling, werd 1000 mg/m^2 capecitabine tweemaal daags gebruikt gedurende 14 dagen + irinotecan 250 mg/m^2 op dag 1. De mediane PFS was 10,0 en 8,9 maanden; p=0,64, OS was 25,7 en 27,5 maanden; p=0,55 en het responspercentage was 45,5% en 39,8%; p=0,32 voor respectievelijk FOLFIRI + bevacizumab en XELIRI + bevacizumab. Patiënten die werden behandeld met XELIRI + bevacizumab meldden significant vaker diarree, febriele neutropenie en palmoplantaire erythrodysesthesie dan patiënten die met FOLFIRI + bevacizumab werden behandeld, met een significante toename in uitstel van behandeling, dosisverlaging en behandelingbeëindiging.

Data uit een interim-analyse van een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine met een aanvangsdosis van 800 mg/m^2 gedurende 2 weken iedere 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalkanker. Honderdtwintig patiënten werden gerandomiseerd naar een gewijzigde XELIRI-behandeling met capecitabine (800 mg/m^2 tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een 7-daagse rustperiode), irinotecan (200 mg/m^2 als een 30 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

als een 30 tot 90 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken). Een totaal van 127 patiënten werd gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een 7-daagse rustperiode), oxaliplatine (130 mg/m^2 als een twee uur durende infusie op dag 1 iedere 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een 30 tot 90 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken). De response op de behandeling na een gemiddelde follow-up van de studiepopulatie van 26,2 maanden is hieronder weergegeven.

Tabel 8 Voornaamste effectiviteitresultaten voor de AIO KRK 0604-studie

	XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)	***Gewijzigde XELIRI + bevacizumab (ITT: N=120)***	***Hazard ratio 95% CI p-waarde***
Progressievrije overleving na 6 maanden			
ITT ***95%-BI***	***76%*** ***69 – 84%***	***84%*** ***77 – 90%***	**-**
Mediane progressievrije overleving			
ITT ***95%-BI***	***10,4 maanden*** ***9,0 – 12,0***	***12,1 maanden*** ***10,8 – 13,2***	***0,93*** ***0,82 – 1,07*** ***p=0,30***
Mediane totale overleving			
ITT ***95%-BI***	***24,2 maanden*** ***19,3 – 30,7 maanden***	***25,5 maanden*** ***21,0 – 31,0***	***0,90*** ***0,68 – 1,19*** ***p=0,45***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Combinatietherapie bij tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker
Gegevens van een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase III klinische onderzoek (NO16967) ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine voor de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker. In dit onderzoek zijn 627 patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom die eerder behandeld zijn met irinotecan in combinatie met een fluoropyrimidine regime als eerstelijnstherapie gerandomiseerd op behandeling met XELOX of FOLFOX-4. Zie tabel 6 voor het doseringsschema van XELOX en FOLFOX-4 (zonder toevoeging van placebo of bevacizumab). Het werd aangetoond dat XELOX (251 patiënten) non-inferieur was aan FOLFOX-4 (252 patiënten) in termen van progressievrije overleving in de per-protocol populatie en de intent-to-treat populatie (zie tabel 9). De resultaten wijzen er op dat XELOX equivalent is aan FOLFOX-4 in termen van totale overleving (zie tabel 9). De mediane follow-up ten tijde van de primaire analyses in de intent-to-treat populatie was 2,1 jaar; gegevens van analyses volgend op een additionele follow-up van 6 maanden zijn ook beschreven in tabel 9.

Tabel 9 Voornaamste effectiviteitresultaten voor de non-inferioriteit analyse van studie NO16967

PRIMAIRE ANALYSE			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT: N=313)**	**FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)**	
Populatie	**Mediane tijd tot voorval (Dagen)**		**HR (95% BI)**
Parameter: Progressievrije Overleving			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Totale overleving			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ADDITIONELE 6 MAANDEN FOLLOW UP			
Populatie	**Mediane tijd tot voorval (Dagen)**		**HR (95% BI)**
Parameter: Progressievrije Overleving			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Totale overleving			

PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=per-protocol populatie; **ITT=intent-to-treat populatie

Gevorderde maagkanker

Gegevens, afkomstig van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie bij patiënten met gevorderde maagkanker ondersteunen de toepassing van capecitabine als eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker (ML17032). In deze studie werden 160 patiënten gerandomiseerd aan behandeling met capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gevolgd door een rustperiode van 7 dagen) en cisplatine (80 mg/m^2 als een infuus over 2 uur, elke drie weken). Er werden in totaal 156 patiënten gerandomiseerd aan behandeling met 5-FU (800 mg/m^2 per dag, als een continu infuus op dag 1 tot 5, iedere 3 weken) en cisplatine (80 mg/m^2 als een infuus over 2 uur, elke drie weken). Capecitabine in combinatie met cisplatine was niet minder dan 5-FU in combinatie met cisplatine in termen van progressievrije overleving in de per-protocol analyse (hazard ratio 0,81; 95 %-BI 0,63-1,04). De mediane progressievrije overleving was 5,6 maanden (capecitabine + cisplatine) versus 5,0 maanden (5-FU + cisplatine). De hazard ratio voor overlevingsduur (overall survival) was gelijk aan de hazard ratio voor progressievrije overleving (hazard ratio 0,85; 95%-BI 0,64-1,13). De mediane overlevingsduur was 10,5 maanden (capecitabine + cisplatine) versus 9,3 maanden (5-FU + cisplatine).

Gegevens afkomstig van een gerandomiseerd multicenter fase III-onderzoek waarbij capecitabine tot 5-FU en oxaliplatine tot cisplatine vergeleken worden bij patiënten met gevorderde maagkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine voor eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker (REAL-2). In dit onderzoek zijn 1002 patiënten gerandomiseerd in een 2x2 factorial design in een van de volgende 4 armen:

- ECF: epirubicine (50 mg/m^2 als bolus op dag 1 iedere 3 weken), cisplatine (60 mg/m^2 toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken) en 5-FU (200 mg/m^2 dagelijks toegediend door middel van continue infusie via een centrale lijn).
- ECX: epirubicine (50 mg/m^2 als bolus op dag 1 iedere 3 weken), cisplatine (60 mg/m^2 toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en capecitabine (625 mg/m^2 tweemaal daags aaneensluitend gegeven).
- EOF: epirubicine (50 mg/m^2 als bolus op dag 1 iedere 3 weken), oxaliplatine (130 mg/m^2 toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en 5-FU (200 mg/m^2 dagelijks toegediend door middel van continue infusie via een centrale lijn).
- EOX: epirubicine (50 mg/m^2 als bolus op dag 1 iedere 3 weken), oxaliplatine (130 mg/m^2 toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en capecitabine (625 mg/m^2 tweemaal daags aaneensluitend gegeven).

De primaire werkzaamheidanalyse in de per protocol populatie toonden gelijkwaardigheid aan in de totale overleving voor **capecitabine- vs** 5-FU-gebaseerde kuren (hazard ratio 0,86; 95%-BI 0,8-0,99) en voor **oxaliplatine- vs** cisplatine-gebaseerde kuren (hazard ratio 0,92; 95 %-BI 0,80-1,1). De mediane totale overleving was 10,9 maanden in en op capecitabine gebaseerd regime en 9,6 maanden in een op 5-FU gebaseerd regime. De mediane overleving was 10,0 maanden in een op cisplatine gebaseerd regime en 10,4 maanden in een op oxaliplatine gebaseerd regime.

Capecitabine is ook gebruikt in combinatie met oxaliplatine voor de behandeling van gevorderde maagkanker. Onderzoeken met capecitabinemonotherapie duiden er op dat capecitabine activiteit heeft bij gevorderde maagkanker.

Colon-, colorectaal- en gevorderde maagkanker: meta-analyse

Een meta-analyse van 6 klinische studies (studies SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) ondersteunen het om 5-FU te vervangen door capecitabine in mono- en combinatietherapie bij gastro-intestinale kanker. De gepoolde analyses omvatten 3097 patiënten behandeld met capecitabinebevattende regimes en 3074 patiënten behandeld met 5-FU bevattende regimes. De

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

mediane totale overlevingstijd was 703 dagen (95%-BI 671-745) bij patiënten behandeld met capecitabinebevattende regimes en 683 dagen (95% BI 646-715) bij patiënten behandeld met 5-FU bevattende regimes. De hazard ratio voor totale overleving was 0,94 (95% BI 0,89-1,00, p=0,0489) er op wijzend dat capecitabinebevattende regimes niet inferieur zijn aan 5-FU bevattende regimes.

Borstkanker

Combinatietherapie met capecitabine en docetaxel bij lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker
Gegevens, afkomstig van één multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie, ondersteunen de toepassing van capecitabine in combinatie met docetaxel bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker na falen van cytotoxische chemotherapie, waaronder een anthracyclinederivaat. In deze studie werden 255 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine (1250 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week) en met docetaxel (75 mg/m^2 als een intraveneus infuus over 1 uur, elke drie weken). Er werden 256 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met alleen docetaxel (100 mg/m^2 als een intraveneus infuus over 1 uur, elke drie weken). De overleving was beter in de capecitabine + docetaxel-combinatiearm (p=0,0126). De mediane overleving was 442 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 352 dagen (docetaxel alleen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 41,6% (capecitabine + docetaxel) versus 29,7% (alleen docetaxel); p=0,0058. Tijd tot progressie was beter in de capecitabine + docetaxel-combinatiearm (p < 0,0001). De mediane tijd tot progressie was 186 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 128 dagen (alleen docetaxel).

Monotherapie met capecitabine na falen van taxanen, anthracycline-bevattende chemotherapie en bij wie een verdere anthracycline-therapie niet is aangewezen
Gegevens, afkomstig uit twee multicenter fase II klinische studies, ondersteunen de toepassing van monotherapie met capecitabine bij patiënten na falen van taxanen en een anthracyclinederivaat bevattende chemotherapie of bij wie verdere therapie met een anthracyclinederivaat niet is aangewezen. In deze studies werden totaal 236 patiënten behandeld met capecitabine (1250 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week). Over het geheel genomen was de objectieve respons (beoordeling door de onderzoeker) 20% (eerste studie) en 25% (tweede studie). De mediane tijd tot progressie was 93 en 98 dagen. De mediane overleving was 384 en 373 dagen.

Alle indicaties
Een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabinemonotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes in diverse indicaties (colon-, colorectaal-, maag- en borstkanker) toonde aan dat patiënten die behandeld werden met capecitabine en die "hand-foot"-syndroom (HFS) kregen, een langere totale overleving hadden in vergelijking met patiënten die geen HFS kregen: mediane totale overleving 1100 dagen (95%-BI 1007; 1200) versus 691 dagen (95%-BI 638; 754) met een relatieve kans (hazard ratio) van 0,61 (95%-BI 0,56-0,66).

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat capecitabine bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met adenocarcinoom van colon en rectum, maag-adenocarcinoom en borstcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van capecitabine is bestudeerd over een dosisbereik van 502-3514 mg/m^2/dag.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De op dag 1 en 14 gemeten parameters van capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) en 5'-deoxy-5-fluoro-uridine (5'-DFUR) waren gelijk. De AUC van 5-FU was 30%-35% hoger op dag 14. Verlaging van de dosis capecitabine vermindert de systemische blootstelling aan 5-FU meer dan op grond van de dosisverlaging verwacht zou worden vanwege de niet-lineaire farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

Absorptie
Na orale toediening wordt capecitabine snel en grotendeels geabsorbeerd, gevolgd door een extensieve omzetting tot de metabolieten, 5'-DFCR en 5'-DFUR. Toediening met voedsel vermindert de snelheid en de mate van capecitabine absorptie, maar heeft slechts een gering effect op de AUC van 5'-DFUR en op de AUC van de resulterende metaboliet 5-FU. Bij de dosis van 1250 mg/m^2 op dag 14 samen met voedsel waren de piekplasmaconcentraties (C_{max} in µg/ml) voor capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL respectievelijk 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 en 5,46. De tijd om de piekplasmaconcentraties te bereiken (T_{max} in uren) was 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 en 3,34. De $AUC_{0-\infty}$-waarden in µg·uur/ml waren 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 en 36,3.

Distributie
In vitro humane plasmastudies hebben bewezen dat capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR en 5-FU, respectievelijk 54%, 10%, 62% en 10% eiwitgebonden zijn, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie
Capecitabine wordt eerst gemetaboliseerd door hepatisch carboxylesterase (5'-DFCR), wat vervolgens omgezet wordt in 5'-DFUR door cytidine-deaminase, dat voornamelijk gevonden wordt in de lever en in tumorweefsels. Verdere katalytische activatie van 5'-DFUR vindt dan plaats door thymidine fosforylase (ThyPase). De enzymen, betrokken bij de katalytische activatie, worden in tumorweefsels aangetroffen maar ook in normale weefsels, hoewel gewoonlijk op een lager niveau. De opeenvolgende enzymatische biotransformatie van capecitabine tot 5-FU leidt tot hogere concentraties in de tumorweefsels. In geval van colorectaal tumoren blijkt de vorming van 5-FU voor een groot deel in de tumorale stromacellen gelokaliseerd te zijn. Na orale toediening van capecitabine aan patiënten met colorectaalkanker, was de verhouding van de concentratie van 5-FU in de colorectaal tumoren ten opzichte van die in de aangrenzende weefsels 3,2 (spreiding van 0,9 tot 8,0). De verhouding van de 5-FU-concentratie in de tumor ten opzichte van die in het plasma was 21,4 (spreiding van 3,9 tot 59,9; n=8) terwijl de verhouding van gezond weefsel ten opzichte van het plasma 8,9 was (spreiding van 3,0 tot 25,8; n=8). De activiteit van thymidine-fosforylase werd gemeten en werd 4 maal groter bevonden in de primaire colorectaal tumor dan in aangrenzend normaal weefsel. Volgens immunohistochemische studies blijkt thymidine-fosforylase voor een groot deel in de tumorale stromacellen gelokaliseerd te zijn.

Gemetsnoeid niet langer geregistreerd

5-FU wordt door het enzym dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) verder afgebroken tot het minder toxische dihydro-5-fluoruracil (FUH_2). Dihydropyrimidinase splitst de pyrimidine ring om 5-fluoro-ureidopropionzuur (FUPA) te verkrijgen. Uiteindelijk, splitst β-ureido-propionase FUPA tot α-fluoro-β-alanine (FBAL) dat in de urine wordt uitgescheiden. De activiteit van dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) is de snelheidsbeperkende factor. DPD-deficiëntie kan leiden tot toegenomen toxiciteit van capecitabine (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{½}$ in uren) van capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL waren respectievelijk 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 en 3,23. Capecitabine en de metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden; 95,5% van de toegediende dosis capecitabine wordt teruggevonden in de urine. De uitscheiding via de feces is minimaal (2,6%). De voornaamste metaboliet in de urine is FBAL, dat 57% van de toegediende dosis vertegenwoordigt. Ongeveer 3% van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Combinatietherapie

Fase I-studies, waarbij het effect van capecitabine op de farmacokinetiek van of docetaxel of paclitaxel en vice versa werd onderzocht, toonden geen effect aan van capecitabine op de farmacokinetiek van docetaxel of paclitaxel (C_{max} en AUC) en geen effect van docetaxel of paclitaxel op de farmacokinetiek van 5'-DFUR.

Farmacokinetiek bij speciale populaties
Een populatie-farmacokinetiekanalyse werd uitgevoerd na capecitabinebehandeling van 505 patiënten met colorectaalkanker met doses van 1250 mg/m^2 tweemaal daags. Geslacht, aanwezigheid dan wel afwezigheid van levermetastasen bij het begin van de behandeling, Karnofsky-index, totaal bilirubine, serumalbumine, ASAT en ALAT hadden geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van 5'-DFUR, 5-FU en FBAL.

Patiënten met verminderde leverfunctie ten gevolge van levermetastasen: Volgens een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie ten gevolge van levermetastasen, kan, vergeleken met patiënten zonder verminderde leverfunctie, de biologische beschikbaarheid en de blootstelling aan 5-FU toenemen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Patiënten met verminderde nierfunctie: Op basis van een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie zijn er geen aanwijzingen voor een effect van de creatinineklaring op de farmacokinetiek van het onveranderd geneesmiddel en 5-FU. Er werd vastgesteld dat de creatinineklaring de systemische blootstelling aan 5'-DFUR (35% toename van de AUC als de creatinineklaring met 50% vermindert) en aan FBAL (114% toename van de AUC als de creatinineklaring met 50% vermindert) beïnvloedt. FBAL is een metaboliet zonder antiproliferatieve werking.

Ouderen: Op grond van de populatie-farmacokinetiekanalyse, die patiënten met een brede spreiding in leeftijd (27 tot 86 jaar) en 234 (46%) patiënten van 65 jaar of ouder omvatte, heeft leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek van 5'-DFUR en 5-FU. De AUC van FBAL nam toe met de leeftijd (20% toename in leeftijd leidde tot een 15% toename van de AUC van FBAL). Deze toename is waarschijnlijk te wijten aan een verandering in de nierfunctie.

Etnische factoren: Na 14 dagen, 825 mg/m^2 capecitabine tweemaal daags, oraal toegediend was bij de Japanse patiënten, de C_{max} voor capecitabine ongeveer 36% en de AUC 24% lager dan bij de Kaukasische patiënten. Ook voor FBAL was, bij de Japanse patiënten, de C_{max} ongeveer 25% en de AUC 34% lager dan bij de Kaukasische patiënten. De klinische relevantie van deze verschillen is onbekend. Er waren geen significante verschillen bij de blootstelling aan andere metabolieten (5'-DFCR, 5'-DFUR, en 5-FU).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies met herhaalde doses veroorzaakte dagelijkse orale toediening van capecitabine aan cynomolgus apen en aan muizen toxische effecten op de gastro-intestinale, lymfoïde en hemopoëtische systemen, typerend voor fluoropyrimidines. Deze toxiciteiten waren reversibel. Huidtoxiciteit, gekenmerkt door degeneratieve/regressieve veranderingen, werd bij capecitabine waargenomen. Er waren geen hepatische en CZS-toxiciteiten. Cardiovasculaire toxiciteit (b.v. PR- en QT-intervalverlenging) was detecteerbaar bij cynomolgusapen na intraveneuze toediening (100 mg/kg) maar niet na herhaalde orale dosering (1379 mg/m^2 per dag).

Een tweejaars carcinogenetische studie bij muizen leverde geen bewijs op voor carcinogene eigenschappen van capecitabine.

Tijdens standaard fertiliteitonderzoeken werd verminderde fertiliteit waargenomen bij vrouwelijke muizen die capecitabine toegediend kregen; dit effect was echter reversibel na een geneesmiddelvrije

periode. Bovendien traden in een onderzoek gedurende 13 weken atrofische en degeneratieve veranderingen op in de voortplantingsorganen van mannelijke muizen; deze effecten waren echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode (zie rubriek 4.6).

In embryotoxiciteits- en teratogeniciteitsstudies met muizen werd een dosisgerelateerde toename in foetale resorptie en teratogeniciteit waargenomen. Bij apen werden abortus en embryoletaliteit waargenomen bij hoge doses, maar er was geen bewijs voor teratogeniciteit.

Capecitabine was *in vitro* niet mutageen bij bacteriën (Ames test) of zoogdiercellen (Chinese hamster V79/HPRT genmutatietest). Net als andere nucleoside analogen (d.w.z. 5-FU), bleek capecitabine echter clastogeen in humane lymfocyten *(in vitro)* en er was een positieve trend in micronucleustesten van het beenmerg van muizen *(in vivo)*.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
talk (E553b)
watervrije lactose
natriumcroscarmellose (E468)
hypromellose (E464)
microkristallijne cellulose (E460)
magnesiumstearaat (E572).

Tabletomhulsel:
hypromellose (E464)
titaniumdioxide (E171)
lactosemonohydraat
macrogol
geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu blisters à 10 filmomhulde tabletten. Ieder kartonnen doosje bevat 60 filmomhulde tabletten (6 doordrukstrips met 10 tabletten).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/831/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Capecitabine SUN 500 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg capecitabine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 68,95 mg watervrije lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Capecitabine SUN 500 mg filmomhulde tabletten zijn perzikkleurige, ovale, biconvexe, 17.5 mm x 8.7 mm tabletten met de opdruk '500' aan de ene kant en glad aan de andere kant.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Capecitabine is geïndiceerd als adjuvant behandeling bij patiënten die geopereerd zijn aan stadium III (stadium Dukes' C) colonkanker (zie rubriek 5.1).

Capecitabine is geïndiceerd bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaalkanker (zie rubriek 5.1).

Capecitabine is geïndiceerd bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker in combinatie met een op platinum gebaseerd regime (zie rubriek 5.1).

Capecitabine is in combinatie met docetaxel (zie rubriek 5.1) geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker na het falen van cytotoxische chemotherapie. Een anthracyclinederivaat moet deel hebben uitgemaakt van de voorgaande therapie. Capecitabine is ook als monotherapie geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker bij wie taxanen en een anthracyclinederivaat bevattende chemotherapie hebben gefaald of bij wie een verdere therapie met anthracyclinederivaten niet is aangewezen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Capecitabine mag alleen worden voorgeschreven door een gekwalificeerde arts met ervaring in het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen. Het wordt geadviseerd om alle patiënten tijdens de eerste cyclus van de behandeling zorgvuldig te controleren.
De behandeling dient te worden gestopt als de aandoening progressief blijkt te zijn of als ondraaglijke toxiciteit wordt waargenomen. Berekening van standaard en gereduceerde doseringen volgens lichaamsoppervlak voor het starten van capecitabine met 1250 mg/m^2 en 1000 mg/m^2 staan weergegeven in respectievelijk tabel 1 en 2.

Dosering

Aanbevolen dosering (zie rubriek 5.1):

Monotherapie
Colon-, colorectaal- en borstkanker
Voor monotherapie is de aanbevolen aanvangsdosis capecitabine voor de adjuvante behandeling van colonkanker, voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaalkanker of voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker tweemaal daags 1250 mg/m^2 ('s morgens en 's avonds; overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 2500 mg/m^2) gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen. Adjuvante behandeling bij patiënten met stadium III colonkanker wordt aanbevolen voor totaal 6 maanden.

Combinatietherapie
Colon-, colorectaal- en maagkanker
In combinatiebehandeling dient de aanbevolen aanvangsdosis van capecitabine gereduceerd te worden tot 800-1000 mg/m^2 indien tweemaal daags toegediend gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen of tot 625 mg/m^2 tweemaal daags indien continu toegediend (zie rubriek 5.1). Voor de combinatie met irinotecan, is de aanbevolen aanvangsdosis 800 mg/m^2 indien tweemaal daags toegediend gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen, gecombineerd met irinotecan 200 mg/m^2 op dag 1. De inclusie van bevacizumab in een combinatieregime heeft geen effect op de aanvangsdosis van capecitabine.
Premedicatie om een adequate hydratatie te handhaven en om het braken tegen te gaan, zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van cisplatine, dient gestart te worden vóór toediening van cisplatine bij patiënten die behandeld worden met de combinatie van capecitabine en cisplatine. Premedicatie met anti-emetica zoals beschreven in de samenvatting van productkenmerken van oxaliplatine wordt aanbevolen voor patiënten die de capecitabine plus oxaliplatine combinatie krijgen. Adjuvante behandeling van patiënten met stadium III colonkanker wordt aanbevolen voor een duur van 6 maanden.

Borstkanker
Wanneer capecitabine wordt gecombineerd met docetaxel, is de aanbevolen aanvangsdosis capecitabine voor de behandeling van borstkanker 1250 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen en de dosis docetaxel 75 mg/m^2 middels een intraveneus infuus over 1 uur elke drie weken. In overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken van docetaxel dient premedicatie met een oraal corticosteroïd zoals dexamethason te worden begonnen alvorens docetaxel toe te dienen aan patiënten die capecitabine in combinatie met docetaxel krijgen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Berekening capecitabine dosering

Tabel 1 Berekening van standaard en gereduceerde dosis volgens lichaamsoppervlakte voor capecitabine aanvangsdosering van 1250 mg/m^2

	Dosis 1250 mg/m^2 (tweemaal daags)				
	Volledige dosis 1250 mg/m^2	Aantal 150 mg tabletten en/of 500 mg tabletten per toediening (iedere toediening wordt 's ochtends en 's avonds gegeven)		Gereduceerde dosis (75%) 950 mg/m^2	Gereduceerde dosis (50%) 625 mg/m^2
Lichaams-oppervlak (m^2)	Dosis per toediening (mg)	150 mg	500 mg	Dosis per toediening (mg)	Dosis per toediening (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabel 2 Berekening van standaard en gereduceerde dosis volgens lichaamsoppervlakte voor capecitabine aanvangsdosering van 1000 mg/m^2

	Dosis 1000 mg/m^2 (tweemaal daags)				
	Volledige dosis 1000 mg/m^2	Aantal 150 mg tabletten en/of 500 mg tabletten per toediening (iedere toediening wordt 's ochtends en 's avonds gegeven)		Gereduceerde dosis (75%) 750 mg/m^2	Gereduceerde dosis (50%) 500 mg/m^2
Lichaams-oppervlak (m^2)	Dosis per toediening (mg)	150 mg	500 mg	Dosis per toediening (mg)	Dosis per toediening (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Geneesmiddel niet langer gerealiseerd

Dosisaanpassingen tijdens behandeling

Algemeen
Toxiciteit veroorzaakt door de toediening van capecitabine kan in de hand worden gehouden door symptoom behandeling en/of door aanpassing van de dosis capecitabine (onderbreken van de behandeling of verlaging van de dosis). Wanneer de dosis capecitabine eenmaal verlaagd is, dient deze later niet te worden verhoogd. Bij die toxiciteiten, waarvan het naar de mening van de behandelende arts onwaarschijnlijk is dat ze ernstig of levensbedreigend worden, bijv. alopecia, smaakverandering, verandering aan de nagels, kan de behandeling voortgezet worden met dezelfde dosis zonder verlaging of onderbreking. Patiënten die capecitabine gebruiken dienen geïnformeerd te worden over de noodzaak de behandeling direct te onderbreken in geval van matige tot ernstige toxiciteit. Vanwege toxiciteit achterwege gelaten doses capecitabine worden niet ingehaald. Hieronder zijn de aanbevolen dosisaanpassingen bij toxiciteit weergegeven:

Tabel 3 Dosisaanpassingen voor capecitabine (3-weekse cyclus of doorlopende behandeling)

Toxiciteitsgraden*	**Doseringswijzigingen in een behandelingscyclus**	**Dosisaanpassing voor de volgende cyclus/dosis (% van de aanvangsdosis)**
• *Graad 1*	Dosis handhaven	Dosis handhaven
• *Graad 2*		
-1e waarneming	Onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	100%
-2e waarneming		75%
-3e waarneming		50%
-4e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing
• *Graad 3*		
-1e waarneming	Onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	75%
-2e waarneming		50%
-3e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing
• *Graad 4*		
-1e waarneming	De behandeling definitief staken *of* als het naar het oordeel van de arts in het belang van de patiënt is de behandeling voort te zetten, onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50%
-2e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing

* Volgens de "National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group" (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (versie 1) van de "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) van het "Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versie 4.0". Zie rubriek 4.4 voor het "hand-foot"-syndroom en hyperbilirubinemie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Hematologie
Patiënten met een uitgangsneutrofielenaantal van minder dan 1,5 x 10^9/L en/of trombocytenaantallen van minder dan 100 x 10^9/L mogen niet met capecitabine behandeld worden. Indien ongeplande laboratoriumbepalingen tijdens de behandeling aantonen dat het neutrofielenaantal tot beneden

1,0 x 10^9/L daalt of indien het aantal bloedplaatjes daalt tot beneden 75 x 10^9/L dient de behandeling met capecitabine onderbroken te worden.

Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine gebruikt wordt als 3-weekse kuur in combinatie met andere geneesmiddelen
Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine gebruikt wordt als 3-weekse kuur in combinatie met andere geneesmiddelen moeten worden uitgevoerd volgens bovenstaande tabel 3 voor capecitabine en volgens de samenvatting van productkenmerken van het (de) andere geneesmiddel(en).

Wanneer bij het begin van een behandelingscyclus uitstel van behandeling met capecitabine of het (de) andere geneesmiddel(en) geïndiceerd is, dient de toediening van alle geneesmiddelen uitgesteld te worden tot voor alle geneesmiddelen voldaan is aan de vereisten voor het opnieuw beginnen met de behandeling.

Tijdens een behandelingscyclus dient, bij toxiciteiten die door de behandelend arts als niet gerelateerd aan capecitabine worden beschouwd, de behandeling met capecitabine te worden voortgezet en dient de dosering van het andere geneesmiddel te worden aangepast volgens de van toepassing zijnde voorschrijfinformatie.

Indien de andere geneesmiddelen definitief gestopt moeten worden, kan de capecitabinebehandeling hervat worden indien de vereisten voor het herstarten van capecitabine bereikt zijn.

Deze aanbeveling is van toepassing op alle indicaties en voor alle speciale populaties.

Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine doorlopend gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen
Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine doorlopend gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen moeten worden uitgevoerd volgens bovenstaande tabel 3 voor capecitabine en volgens de samenvatting van productkenmerken van het (de) andere geneesmiddel(en).

Dosisaanpassingen voor bepaalde populaties

Verminderde leverfunctie
Er zijn onvoldoende veiligheids- en effectiviteitgegevens beschikbaar bij patiënten met een verminderde leverfunctie om een doseringsaanpassing te kunnen aangeven. Er is geen informatie beschikbaar over verminderde leverfunctie ten gevolge van cirrose of hepatitis.

Verminderde nierfunctie
Capecitabine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min [Cockcroft en Gault] bij aanvang van de behandeling). De incidentie van graad 3- of 4-bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min bij aanvang van de behandeling). Een verlaging tot 75% voor een aanvangsdosering van 1250 mg/m^2 wordt aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie bij aanvang van de behandeling. Bij patiënten met matige verminderde nierfunctie bij aanvang van de behandeling is voor een aanvangsdosering van 1000 mg/m^2 geen dosisreductie vereist. Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 51-80 ml/min bij aanvang van de behandeling) wordt geen aanpassing van de aanvangsdosering aanbevolen. Het wordt aanbevolen om een patiënt, bij wie een graad 2-, 3- of 4-bijwerking tijdens de behandeling ontstaat, zorgvuldig te volgen en direct de behandeling te onderbreken en om vervolgens de dosering aan te passen als boven in tabel 3 omschreven. Indien de berekende creatinineklaring tijdens de behandeling daalt tot een waarde onder 30 ml/min dient de behandeling met capecitabine te worden gestopt. Deze aanbevelingen voor doseringsaanpassing gelden zowel voor monotherapie als voor het gecombineerd gebruik (zie ook de passage over “Ouderen” hieronder).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Ouderen
Tijdens monotherapie met capecitabine is aanpassing van de aanvangsdosis niet nodig. In vergelijking met jongere patiënten komen echter bij patiënten van 60 jaar en ouder graad 3 of 4 aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen meer voor.
Indien capecitabine gebruikt werd in combinatie met andere geneesmiddelen, kregen oudere patiënten (≥ 65 jaar) meer graad 3- en graad 4-bijwerkingen, inclusief bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling, in vergelijking tot jongere patiënten. Zorgvuldige controle van patiënten van 60 jaar en ouder is raadzaam.

- *In combinatie met docetaxel*: een toegenomen incidentie aan de behandeling gerelateerde graad 3- of 4-bijwerkingen en aan de behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen werd waargenomen bij patiënten van 60 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). Voor patiënten van 60 jaar en ouder wordt een verlaagde aanvangsdosis capecitabine tot 75 % (950 mg/m^2 tweemaal daags) aanbevolen. Als er bij patiënten van 60 jaar en ouder die behandeld worden met een verlaagde aanvangsdosis capecitabine in combinatie met docetaxel, geen toxiciteit wordt waargenomen mag de dosis capecitabine voorzichtig trapsgewijs verhoogd worden tot 1250 mg/m^2 tweemaal daags.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevant gebruik van capecitabine bij de pediatrische populatie voor de indicaties colon-, colorectaal-, maag- en borstkanker.

<u>Wijze van toediening</u>
Capecitabine-tabletten moeten met water binnen 30 minuten na een maaltijd worden ingenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor fluorouracil.
- Een voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinetherapie.
- Bij patiënten met een bekende dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie (zie rubriek 4.4).
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding.
- Bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie.
- Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.
- Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).
- Behandeling met sorivudine of chemisch verwante analoga zoals brivudine (zie rubriek 4.5).
- Als voor een van de geneesmiddelen in het combinatieregime een contra-indicatie bestaat, dient dit geneesmiddel niet te worden gebruikt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dosisbeperkende toxiciteiten: omvatten diarree, abdominale pijn, misselijkheid, stomatitis en "hand-foot"-syndroom ("hand-foot"-huidreactie, palmoplantaire erythrodysesthesie). De meeste bijwerkingen zijn reversibel en vereisen geen permanent stoppen van de therapie ofschoon het nodig kan zijn doses niet te geven of de dosering te verlagen.

Diarree: Patiënten met ernstige diarree dienen zorgvuldig gevolgd te worden en bij dehydratie dienen vocht en elektrolyten te worden toegediend. Standaard antidiarreebehandelingen (bijv. loperamide) kunnen worden gebruikt. NCIC CTC graad 2 diarree wordt gedefinieerd als een toename met 4 tot 6 maal ontlasting per dag of ontlasting ‘s nachts, graad 3 diarree als een toename met 7 tot 9 maal ontlasting per dag of als incontinentie en malabsorptie. Graad 4 diarree als een toename met ≥ 10 maal ontlasting per dag of als macroscopisch bloederige diarree optreedt of als de noodzaak voor

parenterale ondersteuning bestaat. Verlaging van de dosering dient waar nodig te worden toegepast (zie rubriek 4.2).

Dehydratie: Dehydratie dient te worden voorkomen of bij het begin te worden verholpen. Patiënten met anorexia, asthenie, misselijkheid, braken of diarree kunnen gemakkelijk gedehydrateerd raken. Dehydratie kan acuut nierfalen veroorzaken, met name bij patiënten met een reeds bestaande verstoorde nierfunctie of wanneer capecitabine samen met bekende nefrotoxische middelen gegeven wordt. Acuut nierfalen secundair aan dehydratie kan mogelijk fataal zijn. Als graad 2 (of hoger) dehydratie optreedt, dient de behandeling met capecitabine onmiddellijk te worden onderbroken en de dehydratie te worden verholpen. De behandeling dient niet te worden hervat totdat de patiënt is gerehydrateerd en alle dehydratie veroorzakende factoren zijn verholpen of onder controle zijn. Toegepaste doseringswijzigingen dienen waar nodig te worden aangepast aan de dehydratie veroorzakende bijwerking (zie rubriek 4.2).

"Hand-foot"-syndroom: (ook bekend als "hand-foot"-huidreactie of palmoplantaire erythrodysesthesie of door chemotherapie geïnduceerd acraal erytheem):
Graad 1 "hand-foot"-syndroom wordt gedefinieerd als doof gevoel, dysesthesie/paresthesie, tinteling, pijnloze zwelling of erytheem van de handen en/of voeten en/of ongemak dat niet de normale dagelijkse activiteiten van de patiënt onmogelijk maakt.
Graad 2 "hand-foot"-syndroom wordt gedefinieerd als pijnlijk erytheem en zwelling van de handen en/of voeten en/of ongemak dat het verrichten van de normale dagelijkse activiteiten door de patiënt aantast.
Graad 3 "hand-foot"-syndroom wordt gedefinieerd als natte desquamatie, ulceratie, blaarvorming en ernstige pijn van de handen en/of voeten en/of ernstig ongemak waardoor de patiënt niet in staat is te werken of de normale dagelijkse activiteiten te verrichten. Als graad 2 of 3 "hand-foot"-syndroom optreedt, dient de behandeling met capecitabine onderbroken te worden tot de verschijnselen verdwijnen of in intensiteit verminderen tot graad 1. Na het optreden van graad 3 "hand-foot"-syndroom dienen de vervolgdoses capecitabine verlaagd te worden. Wanneer capecitabine en cisplatine in combinatie gebruikt worden, wordt het gebruik van vitamine B6 (pyridoxine) voor de symptomatische of secundaire profylactische behandeling van "hand-foot"-syndroom niet aanbevolen, wegens gepubliceerde meldingen dat het de werkzaamheid van cisplatine zou kunnen verminderen. Er zijn aanwijzingen dat dexpanthenol een effectieve profylaxe is voor "hand-foot"-syndroom bij patiënten die met capecitabine worden behandeld.

Cardiotoxiciteit: Cardiotoxiciteit, waaronder myocardinfarct, angina, ritmestoornissen, cardiogene shock, plotseling overlijden en elektrocardiografische veranderingen (waaronder zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging), is in verband gebracht met een therapie met fluoropyrimidine. Deze bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij patiënten met coronaire hartziekten in de anamnese. Hartaritmieën (waaronder ventrikelfibrillatie, torsade de pointes en bradycardie), angina pectoris en myocardinfarct, hartfalen en cardiomyopathie zijn gemeld bij patiënten die capecitabine kregen. Voorzichtigheid moet betracht worden bij patiënten met een significante hartziekte, aritmieën en angina pectoris in de anamnese (zie rubriek 4.8).

Hypo- en hypercalciëmie: Hypo- en hypercalciëmie is gemeld tijdens capecitabinebehandeling. Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met reeds bestaande hypo- en hypercalciëmie (zie rubriek 4.8).

Ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel: Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met een ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel b.v. hersenmetastasen of neuropathie (zie rubriek 4.8).

Diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding: Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding omdat verergering kan optreden tijdens capecitabinebehandeling.

Geneesmiddel niet meer geregistreerd

Antistolling met coumarinederivaten: In een geneesmiddelinteractiestudie met een enkelvoudige dosis warfarine was er een significante toename in de gemiddelde AUC (+ 57%) van S-warfarin. Deze resultaten wijzen op een interactie, mogelijk te wijten aan een remming van het cytochroom P450 2C9 iso-enzymsysteem door capecitabine. Bij patiënten die co-medicatie krijgen met capecitabine en een oraal coumarinederivaat antistollingsmiddel dient de reactie op het anticoagulans (INR of protrombinetijd) nauwgezet gecontroleerd te worden en de dosering van het anticoagulans dient dienovereenkomstig te worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Verminderde leverfunctie: Bij gebrek aan veiligheids- en effectiviteitsgegevens bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient capecitabinegebruik nauwlettend gevolgd te worden bij patiënten met een lichte tot matige disfunctie van de lever ongeacht de aan- of afwezigheid van levermetastasen. De toediening van capecitabine dient onderbroken te worden als aan de behandeling gerelateerde verhogingen van bilirubine van meer dan 3,0 x de bovengrens van de normaalwaarde of aan de behandeling gerelateerde verhogingen van hepatische aminotransferasen (ALT, AST) van meer dan 2,5 x de bovengrens van de normaalwaarde optreden. De behandeling met capecitabinemonotherapie kan worden hervat wanneer bilirubine daalt tot ≤ 3,0 x de bovengrens van de normaalwaarde of hepatische aminotransferase daalt tot ≤ 2,5 x de bovengrens van de normaal waarde.

Verminderde nierfunctie: De incidentie van graad 3- of 4-bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 4.3).

DPD-deficiëntie: Zelden voorkomende, onverwachte, ernstige toxiciteit (bijvoorbeeld stomatitis, diarree, neutropenie en neurotoxiciteit) geassocieerd met 5-FU is toegeschreven aan een deficiëntie van DPD-activiteit. Daarom kan een link tussen afgenomen DPD-waarden en verhoogde, potentieel fatale toxische effecten van 5-FU niet worden uitgesloten.
Patiënten met een bekende DPD-deficiëntie mogen niet met capecitabine worden behandeld (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een niet herkende DPD-deficiëntie die worden behandeld met capecitabine, kunnen levensbedreigende toxiciteiten, zich manifesterend als een acute overdosis, optreden (zie rubriek 4.9). Wanneer acute toxiciteiten graad 2-4 optreden, moet de behandeling direct worden gestaakt totdat de waargenomen toxiciteiten zijn verdwenen. Definitief staken van de behandeling moet worden overwogen op basis van klinische beoordeling bij aanvang, duur en hevigheid van de waargenomen toxiciteiten.

Oogheelkundige complicaties: Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden met betrekking tot oogheelkundige complicaties, zoals hoornvliesontsteking en hoornvliesafwijkingen, met name als zij al een voorgeschiedenis hebben van oogaandoeningen. Indien klinisch relevant dient behandeling van oogaandoeningen gestart te worden.

Ernstige huidreacties: Capecitabine kan ernstige huidreacties veroorzaken zoals het stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Behandeling met capecitabine moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een ernstige huidreactie krijgen tijdens de behandeling.

Hulpstoffen: Aangezien dit geneesmiddel watervrij lactose bevat als hulpstof, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

<u>Interactie met andere geneesmiddelen</u>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Cytochroom P-450 2C9-substraten: Anders dan bij warfarine, zijn er geen formele geneesmiddelinteractiestudies tussen capecitabine en andere CYP2C9-substraten uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer capecitabine tegelijkertijd wordt toegediend met 2C9-substraten (bijvoorbeeld fenytoïne). Zie ook de interacties met coumarinederivaten-anticoagulantia hieronder en rubriek 4.4.

Coumarinederivaten-anticoagulantia: Bij patiënten die capecitabine samen met coumarinederivaten-anticoagulantia zoals warfarine en fenprocoumon gebruikten, zijn veranderde stollingsparameters en/of bloeding gemeld. Deze verschijnselen traden op binnen enkele dagen tot enkele maanden na het begin van de capecitabinebehandeling en in sommige gevallen binnen één maand na het stoppen van de capecitabinebehandeling. In een klinische farmacokinetische interactiestudie nam, na een enkelvoudige dosis van 20 mg warfarine, door de behandeling met capecitabine, de AUC van S-warfarine met 57% toe met een 91% toename in de INR-waarde. Omdat het metabolisme van R-warfarine niet was beïnvloed, wijzen deze resultaten erop dat capecitabine het iso-enzym 2C9 onderdrukt maar geen invloed heeft op de iso-enzymen 1A2 en 3A4. Patiënten die capecitabine samen met coumarinederivaten-anticoagulantia gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in de stollingsparameters (PT of INR) en de dosis van het anticoagulans dient dienovereenkomstig te worden aangepast.

Fenytoïne: Tijdens het gecombineerd gebruik van capecitabine en fenytoïne zijn verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne gemeld die in enkele gevallen tot symptomen van fenytoïne-intoxicatie hebben geleid. Patiënten die tegelijkertijd fenytoïne en capecitabine gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne.

Folinezuur/foliumzuur: Een combinatiestudie met capecitabine en folinezuur wees erop dat folinezuur geen belangrijk effect heeft op de farmacokinetiek van capecitabine en de metabolieten ervan. Folinezuur heeft echter een effect op de farmacodynamiek van capecitabine en de toxiciteit kan mogelijk versterkt worden door folinezuur: de maximaal getolereerde dosis (MTD) van alleen capecitabine bij toepassing van het intermitterend schema, is 3000 mg/m^2 per dag, terwijl die slechts 2000 mg/m^2 per dag is wanneer capecitabine in combinatie met folinezuur (tweemaal daags 30 mg oraal) werd gegeven. De toegenomen toxiciteit kan relevant zijn wanneer men overgaat van 5-FU/LV naar een capecitabineregime. Dit kan ook relevant zijn voor foliumzuursuppletie naar aanleiding van folaatdeficiëntie, door de overeenkomst tussen folinezuur en foliumzuur.

Sorivudine en analoga: Een klinische significante geneesmiddeleninteractie is beschreven tussen sorivudine en 5-FU als gevolg van de remming van dihydropyrimidine dehydrogenase door sorivudine. Deze interactie, die leidt tot een toegenomen fluoropyrimidinetoxiciteit, is potentieel fataal. Daarom mag capecitabine niet samen met sorivudine of chemische verwante analoga, zoals brivudine, toegediend worden (zie rubriek 4.3). Er moet minstens 4 weken tijd zitten tussen het staken van de behandeling met sorivudine of chemisch verwante analoga zoals brivudine en het starten van de behandeling met capecitabine.

Antacida: Het effect van een antacidum met aluminium- en magnesiumhydroxide op de farmacokinetiek van capecitabine werd onderzocht. Er was een kleine toename van de plasmaconcentratie van capecitabine en één metaboliet (5'-DFCR); er was geen effect op de 3 belangrijkste metabolieten (5'-DFUR, 5-FU en FBAL).

Allopurinol: Interacties met allopurinol zijn waargenomen met betrekking tot 5-FU met mogelijk afgenomen werkzaamheid van 5-FU. Comedicatie van allopurinol en capecitabine dient vermeden te worden.

Interferon alfa: De maximaal tolereerbare dosis van capecitabine was 2000 mg/m^2 per dag wanneer het gecombineerd werd met interferon alfa-2a (3 miljoen IE/m^2); wanneer capecitabine als monotherapie werd gegeven was deze dosering 3000 mg/m^2.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Radiotherapie: de maximaal tolereerbare dosis van capecitabine als intermitterende monotherapie is 3000 mg/m^2 per dag, terwijl gecombineerd met radiotherapie bij rectaalkanker de maximaal tolereerbare dosis 2000 mg/m^2 per dag is, ingenomen volgens een continu doseringsschema of dagelijks van maandag tot en met vrijdag gedurende een radiotherapiekuur van 6 weken.

Oxaliplatine: er zijn geen klinisch significante verschillen opgetreden in de blootstelling aan capecitabine of de metabolieten daarvan, in de vrije hoeveelheid platina of totale hoeveelheid platina wanneer capecitabine toegediend werd in combinatie met oxaliplatine of in combinatie met oxaliplatine en bevacizumab.

Bevacizumab: er was geen klinisch significant effect van bevacizumab op de farmacokinetische parameters van capecitabine of de metabolieten daarvan in de aanwezigheid van oxaliplatine.

Voedselinteractie
In alle klinische studies werden de patiënten geïnstrueerd capecitabine binnen 30 minuten na een maaltijd in te nemen. Omdat de huidige veiligheids- en effectiviteitsgegevens zijn gebaseerd op de toediening samen met voedsel, wordt het aanbevolen capecitabine samen met voedsel in te nemen. Toediening samen met voedsel vermindert de snelheid van absorptie van capecitabine (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen
Vrouwen die zwanger kunnen worden dient aangeraden te worden zwangerschap te vermijden tijdens de therapie met capecitabine. Als vrouwen zwanger worden tijdens de therapie met capecitabine, moet duidelijk gewezen worden op de mogelijke schade voor de foetus. Een effectieve anticonceptiemethode moet worden gebruikt tijdens de behandeling.

Zwangerschap
Er zijn geen studies gedaan met zwangere vrouwen die behandeld werden met capecitabine. Er moet echter aangenomen worden dat capecitabine foetale schade zou kunnen aanrichten wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Bij voortplantingstoxiciteitsstudies bij dieren veroorzaakte de toediening van capecitabine embryoletaliteit en teratogeniciteit. Deze bevindingen zijn de te verwachten effecten van fluoropyrimidinederivaten. Capecitabine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is onbekend of capecitabine bij de mens overgaat in de moedermelk. Bij zogende muizen werden aanzienlijke hoeveelheden capecitabine en de metabolieten in de melk aangetroffen. Borstvoeding dient te worden gestaakt tijdens capecitabinebehandeling.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van capecitabine op de vruchtbaarheid. Mannen en vrouwen die zwanger kunnen worden namen alleen deel aan de capecitabine-registratiestudies als zij ermee hadden ingestemd om een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken gedurende de studie en een redelijke tijd na afloop van de studie.
In dieronderzoeken werden effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Capecitabine heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Capecitabine kan duizeligheid, vermoeidheid en misselijkheid veroorzaken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het globale veiligheidsprofiel van capecitabine is gebaseerd op gegevens van meer dan 3000 patiënten behandeld met capecitabinemonotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes bij meerdere indicaties. De veiligheidsprofielen van capecitabinemonotherapie bij de gemetastaseerde borstkanker, gemetastaseerde colorectaalkanker en adjuvant colonkanker populaties zijn vergelijkbaar. Zie rubriek 5.1 voor details over de voornaamste onderzoeken, inclusief opzet van de studie en belangrijkste resultaten met betrekking tot werkzaamheid.

De meest voorkomende en/of klinisch relevante, aan de behandeling gerelateerde, bijwerkingen waren gastro-intestinale aandoeningen (vooral diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, stomatitis), en het "hand-foot"-syndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie), vermoeidheid, asthenie, anorexia, cardiotoxiciteit, toegenomen nierdysfunctie bij patiënten met bestaande verminderde nierfunctie en trombose/embolieën.

Tabel met samenvattingen van bijwerkingen

Bijwerkingen die volgens de onderzoekers mogelijk, waarschijnlijk of enigszins gerelateerd zijn aan de toediening van capecitabine zijn in de onderstaande tabel opgenomen.Tabel 4 geeft bijwerkingen weer bij capecitabinemonotherapie. Tabel 5 geeft bijwerkingen weer die voorkomen bij combinatie-therapie met verschillende chemotherapeutische regimes bij verschillende indicaties. De volgende aanduidingen worden gebruikt om de bijwerkingen naar frequentie te rangschikken: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Capecitabinemonotherapie
In tabel 4 staan bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van capecitabinemonotherapie gebaseerd op een gecombineerde analyse van veiligheidsgegevens uit drie belangrijke klinische studies (studies M66001, SO14695 en SO14796) waar meer dan 1900 patiënten zijn geïncludeerd. Bijwerkingen zijn aan de van toepassing zijnde frequentiegroep toegevoegd in overeenstemming met de totale incidentie volgens de gecombineerde analyse.

Tabel 4 Samenvatting van gerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten behandeld met capecitabinemonotherapie

Lichaamsstelsel	**Zeer vaak** ***Alle graden***	**Vaak** ***Alle graden***	**Soms** ***Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd***	**Zelden/Zeer zelden** **(Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	-	Virale herpes infecties, Nasopharyngitis, Lageluchtweg-infecties	Sepsis, Urineweginfectie, Cellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Orale candidiasis, Influenza, Gastro-enteritis, Schimmelinfectie, Infectie, Abces aan tand of kies	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-	-	-	Lipoom	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Soms *Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
gespecificeerd				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	-	Neutropenie, Anemie	Febriele neutropenie, Pancytopenie, Granulocytopenie, Thrombocytopenie, Leukopenie, Hemolytische anemie, Internationale Genormaliseerde Ratio (INR) verhoogd/ Protrombinetijd verlengd	
Immuunsysteem-aandoeningen	-	-	Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Anorexie	Dehydratie, Gewichtsafname	Diabetes, Hypokaliëmie, Eetstoornis, Ondervoeding, Hypertriglyceridemie	
Psychische stoornissen	-	Slapeloosheid, Depressie	Verwardheid, Paniekaanvallen, Depressieve stemming, Verlaagd libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen	-	Hoofdpijn, Lethargie, Duizeligheid, Paresthesie, Dysgeusie	Afasie, Verminderd geheugen, Ataxie, Syncope, Evenwichtsstoornis, Sensorische stoornis, Perifere neuropathie	Zeer zelden: Toxische leuko-encefalopathie
Oogaandoeningen	-	Toename traanvocht, Conjunctivitis, Oogirritatie	Verminderde gezichtsscherpte, Diplopie	Zelden: Stenose van de traanbuis, Hoornvlies-aandoeningen, Keratitis, Keratitis punctata
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	-	-	Vertigo, Oorpijn	
Hartaandoeningen	-	-	Onstabiele angina, Angina pectoris, Myocardiale ischemie, Atriumfibrilleren, Aritmie, Tachycardie, Sinus tachycardie, Palpitaties	Zelden: Ventrikel-fibrillatie, QT-verlenging, Torsade de pointes, Bradycardie, Vasospasme
Bloedvataandoeningen	-	Tromboflebitis	Diepveneuze trombose, Hypertensie, Petèchiae, Hypotensie,	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Soms *Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
			Opvliegers, Perifere koudheid	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	-	Dyspnoe, Epistaxis, Hoest, Rinorroe	Pulmonaire embolie, Pneumothorax, Hemoptyse, Astma, Inspanningsdyspnoe	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, Braken, Misselijkheid, Stomatitis, Buikpijn	Gastro-intestinale bloedingen, Obstipatie, Pijn in de bovenbuik, Dyspepsie, Flatulentie, Droge mond	Darmverstopping, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysfagie, Pijn in de onderbuik, Oesofagitis, Onaangenaam gevoel in de buik, Gastrooesofageale refluxaandoening, Colitis, Bloed in ontlasting	
Lever- en galaandoeningen	-	Hyperbilirubinemie, Afwijkingen van leverfunctietesten	Geelzucht	Zelden: Leverfalen, Cholestatische hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Palmoplantaire erythro-dysesthesie syndroom	Huiduitslag, Alopecia, Erytheem, Droge huid, Pruritus, Hyperpigmentatie van de huid, Maculeuze uitslag, Schilfering van de huid Dermatitis, Pigmentatiestoornis, Nagelaandoening	Blaren, Huidzweren, Huiduitslag, Urticaria, Fotosensitiviteits-reactie, Palmair erytheem, Gezwollen gezicht, Purpura, “Radiation recall”-syndroom	Zelden: Cutane lupus erythematosus, Zeer zelden: Ernstige huidreacties waaronder stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	-	Pijn in de ledematen, Rugpijn, Artralgie	Gezwollen gewrichten, Pijn in de botten, Aangezichtspijn, Spierstijfheid, Spierzwakte	
Nier- en urineweg-aandoeningen	-	-	Hydronefrose, Urine incontinentie, Hematurie, Nocturie, Verhoogde creatininebloedspiegel	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	-	-	Vaginale bloedingen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid, Asthenie	Pyrexie, Perifeer oedeem, Malaise, Pijn op de borst	Oedeem, Rillingen, Influenza-achtige ziekteverschijnselen, Koortsrillingen, Verhoogde	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Soms *Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
			lichaamstemperatuur	

Capecitabine in combinatietherapie
In tabel 5 staan bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes bij meerdere indicaties. Deze zijn gebaseerd op veiligheidsgegevens van meer dan 3000 patiënten. Bijwerkingen zijn aan de van toepassing zijnde frequentiegroep (Zeer vaak of Vaak) toegevoegd in overeenstemming met de hoogste incidentie die in een van de belangrijkste klinische studies werd gezien en zijn alleen toegevoegd als ze gezien werden **naast** de bijwerkingen die gezien werden bij capecitabinemonotherapie (zie tabel 4) of die met een **hogere frequentie** voorkwamen in vergelijking tot capecitabinemonotherapie (zie tabel 4).
Bijwerkingen die "soms" gemeld zijn voor capecitabine in combinatietherapie zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die gemeld zijn bij monotherapie of bij monotherapie en combinatiegeneesmiddel (zoals vermeld in literatuur en/of de betreffende samenvatting van productkenmerken).

Sommige van de bijwerkingen zijn reacties die vaak gezien worden met het combinatiegeneesmiddel (bijv. perifere sensorische neuropathie met docetaxel of oxaliplatine, hypertensie met bevacizumab); desalniettemin kan een exacerbatie door capecitabinebehandeling niet worden uitgesloten.

Tabel 5 Samenvatting van de gerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten die behandeld zijn met capecitabine in combinatietherapie **naast** de bijwerkingen die gemeld zijn bij capecitabinemonotherapie of die met een **hogere frequentie** voorkwamen in vergelijking met capecitabinemonotherapie

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketingfase)
Infecties en parasitaire aandoeningen	-	Herpes zoster, Urineweginfectie, Orale candidiasis, Bovensteluchtweginfecties, Rinitis, Influenza, +Infecties, Orale herpes	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	+Neutropenie, +Leukopenie, +Anemie, +Neutropenische koorts, Thrombocytopenie	Beenmerg depressie, +Febriele neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen	-	Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hypokaliëmie, Hyponatriëmie, Hypomagnesemie, Hypocalcemie, Hyperglykemie	
Psychische stoornissen	-	Slaapstoornis, Angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Paresthesie, Dysesthesie, Perifere neuropathie, Perifere sensorische neuropathie,	Neurotoxiciteit, Tremor, Neuralgie, Overgevoeligheidsreactie, Hypoaesthesie	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Lichaamsstelsel	Zeer vaak *Alle graden*	Vaak *Alle graden*	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketingfase)
	Dysgeusie, Hoofdpijn		
Oogaandoeningen	Toename traanvocht	Visuele stoornissen, Droge ogen, Oogpijn, Verminderd zicht, Wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	-	Tinnitus, Hypoacusis	
Hartaandoeningen	-	Atriumfibrilleren, Cardiale ischemie/infarct	
Bloedvataandoeningen	Oedeem in de onderste ledematen, Hypertensie, +Emboliën en trombose	Opvliegers, Hypotensie, Hypertensieve crisis, Opvliegers, Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Keelpijn, Pharynx Dysesthesie	Hikken, Pharyngolaryngeale pijn, Dysfonie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Obstipatie, Dyspepsie	Hoge gastro-intestinale bloedingen, Mondzweren, Gastritis, Abdominale distensie, Gastro-oesofageale refluxaandoening, Orale pijn, Slikstoornissen, Rectale bloedingen, Pijn in de onderbuik, Orale dysesthesie, Orale paresthesie, Orale hypotasthesie, Buikklachten	
Lever- en galaandoeningen	-	Abnormale leverfunctie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia, Nagelaandoeningen	Hyperhidrose, Erythemateuze uitslag, Urticaria, Nachtelijk zweten	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie, Artralgie, Pijn in de extremiteiten	Pijn in de kaak, Spierspasmen, Kaakkramp, Spierzwakte	
Nier- en urinewegaandoeningen	-	Hematurie, Proteïnurie, Afname van creatinineklaring door de nieren, Dysurie	Zelden: Acuut nierfalen secundair aan dehydratie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Pyrexie, Zwakte, +Lethargie, Temperatuur intolerantie	Slijmvliesontsteking, Pijn in de ledematen, Rillingen, Pijn op de borst, Influenza-achtige ziekteverschijnselen, +Koorts, Infusiegerelateerde reactie, Reactie op de injectieplaats, Pijn op de infusieplaats, Pijn op de injectieplaats	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	-	Kneuzingen	

+ Voor iedere term was de frequentiebepaling gebaseerd op bijwerkingen van alle graden. Voor termen aangeduid met een + was de frequentiebepaling gebaseerd op bijwerkingen met graad 3-4.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijwerkingen zijn vermeld volgens de hoogste incidentie gezien in een van de belangrijkste combinatiestudies.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

"*Hand-foot"-syndroom (zie rubriek 4.4*)
Bij een capecitabinedosering van 1250 mg/m^2 tweemaal daags op dag 1 t/m dag 14 elke 3 weken werd een frequentie van 53% tot 60% HFS van alle graden waargenomen bij studies met een capecitabinemonotherapie (deze studies omvatten adjuvante therapie bij colonkanker, behandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker en behandeling van borstkanker) en een frequentie van 63% werd waargenomen bij de capecitabine/docetaxelarm voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. Bij een capecitabine dosering van 1000 mg/m^2 tweemaal daags op dag 1 t/m dag 14 elke 3 weken, werd een frequentie van 22% tot 30% HFS van alle graden gezien bij capecitabinecombinatietherapie.

Een meta-analyse van 14 klinische studies met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabinemonotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes in meerdere indicaties (colon-, colorectaal-, maag- en borstkanker) toonde aan dat HFS (alle graden) plaats vond in 2066 patiënten (43%) na een mediane tijd van 239 [95%-BI 201-288] dagen na start van de behandeling met capecitabine. In alle studies samen, werden de volgende co-variabelen statistisch significant in verband gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS: toenemende capecitabinestartdosering (gram), afnemende cumulatieve capecitabinedosering (0,1*kg), toenemende relatieve dosisintensiteit in de eerste zes weken, toenemende duur van de studiebehandeling (weken), toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar), vrouwelijke geslacht en een goede ECOG Performance Status bij aanvang (0 versus ≥1).

Diarree (zie rubriek 4.4)
Capecitabine kan diarree veroorzaken. Dit is ongeveer bij 50% van de patiënten gezien.

De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen, de volgende co-variabelen statistisch significant in verband werden gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van diarree: toenemende capecitabinestartdosering (gram), toenemende duur van de studiebehandeling (weken), toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar) en vrouwelijk geslacht. De volgende co-variabelen werden statistisch significant in verband gebracht met een verlaagd risico op het krijgen van diarree: toenemende cumulatieve capecitabinedosering (0,1*kg) en toenemende relatieve dosisintensiteit in de eerste zes weken.

Cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4)
Naast de bijwerkingen die in tabel 4 en 5 zijn beschreven, zijn de volgende bijwerkingen met een incidentie van minder dan 0,1% geassocieerd met het gebruik van capecitabine als monotherapie, gebaseerd op een gecombineerde analyse van klinische veiligheidsgegevens van 7 klinische studies waarbij 949 patiënten waren geïncludeerd (2 fase III en 5 fase II klinische studies bij gemetastaseerde colorectaal-kanker en gemetastaseerde borstkanker): cardiomyopathie, hartfalen, plotseling overlijden en ventriculaire extrasystolen.

Encefalopathie
Naast de bijwerkingen die in tabel 4 en 5 zijn beschreven, en op basis van de bovengenoemde gecombineerde analyse van klinische veiligheidsgegevens van 7 klinische studies, werd encefalopathie ook geassocieerd met het gebruik van capecitabinemonotherapie met een incidentie van minder dan 0,1%.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.2)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Een analyse van de veiligheidsgegevens van patiënten van ≥ 60 jaar behandeld met capecitabinemonotherapie en een analyse van patiënten behandeld met capecitabine in combinatie met docetaxel laat een toename van de incidentie zien van aan de behandeling gerelateerde graad 3- en 4-bijwerkingen en aan de behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen in vergelijking met patiënten van < 60 jaar. Bij de combinatietherapie met capecitabine en docetaxel waren ook meer patiënten van ≥ 60 jaar die de therapie vroegtijdig staakten door bijwerkingen vergeleken met patiënten van < 60 jaar.

De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen een toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar) statistisch significant in verband werd gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS en diarree en met een verlaagd risico op het krijgen van neutropenie.

Geslacht
De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen het vrouwelijk geslacht statistisch significant in verband werd gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS en diarree en met een verlaagd risico op het krijgen van neutropenie.

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2)
Een analyse van de veiligheidsgegevens van patiënten behandeld met capecitabinemonotherapie (colorectaalkanker) met een nierfunctiestoornis bij aanvang laat een toename van de incidentie zien van aan de behandeling gerelateerde graad 3- en 4-bijwerkingen vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (36% bij patiënten zonder nierfunctiestoornis, n=268, versus 41% bij milde n=257 en 54% bij matige n=59, respectievelijk) (zie rubriek 5.2). Patiënten met een matige nierfunctiestoornis laten een toename van dosisreductie zien (44%) versus 33% en 32% bij patiënten met geen of milde nierfunctiestoornis en laten een toename van vroegtijdig staken van de behandeling zien (21% staakte tijdens de eerste 2 cycli) versus 5% en 8% bij patiënten met geen of milde nierfunctiestoornis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4.9 Overdosering

De verschijnselen van een acute overdosering omvatten misselijkheid, braken, diarree, mucositis, gastro-intestinale irritatie en bloeding en beenmergdepressie. De medische behandeling van overdosering dient de gebruikelijke therapeutische en ondersteunende medische interventies te omvatten om de aanwezige klinische verschijnselen te corrigeren en om de mogelijke complicaties ervan te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, anti-metabolieten, pyrimidine-analogen, ATC-code: L01BC06

Capecitabine is een niet-cytotoxisch fluoropyrimidinecarbamaat dat werkt als een oraal toegediende precursor van het cytotoxische deel, 5-fluoro-uracil (5-FU). Capecitabine wordt via verschillende enzymatische stappen geactiveerd (zie rubriek 5.2). Het enzym, betrokken bij de uiteindelijke omzetting tot 5-FU, thymidine fosforylase (ThyPase), wordt in tumorweefsels aangetroffen maar ook in normale weefsels, hoewel in lagere concentraties. In humane kanker xenotransplantaatmodellen is een synergistisch effect aangetoond van capecitabine in combinatie met docetaxel wat gerelateerd kan zijn aan de opregulatie van thymidine fosforylase door docetaxel.

Er is bewijs dat het metabolisme van 5-FU via de anabolische route de methyleringsreactie van deoxyuridylinezuur tot thymidylinezuur blokkeert, waardoor het interfereert met de synthese van deoxyribonucleïnezuur (DNA). De inbouw van 5-FU leidt ook tot een remming van de RNA- en eiwitsynthese. Aangezien DNA en RNA essentieel zijn voor de deling en het groeiproces van cellen zou het effect van 5-FU kunnen berusten op het creëren van een thymidine tekort dat ongebalanceerde celgroei en celdood teweegbrengt. De effecten van het DNA en RNA tekort zijn het meest uitgesproken bij die cellen die sneller prolifereren en die 5-FU sneller metaboliseren.

Colon- en colorectaalkanker

Monotherapie met capecitabine bij adjuvante colonkanker
Gegevens afkomstig van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie bij patiënten met stadium III (Dukes' C) colonkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine als adjuvant behandeling bij patiënten met colonkanker (XACT Studie, M66001). Bij deze studie werden 1987 patiënten gerandomiseerd behandeld met capecitabine (tweemaal daags 1250 mg/m^2 gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 1 week, gegeven in drieweekse cycli gedurende 24 achtereenvolgende weken) of met 5-FU en leucovorine (Mayo schema: 20 mg/m^2 leucovorine i.v. gevolgd door 425 mg/m^2 i.v. bolus 5-FU op dag 1 tot 5, elke 28 dagen gedurende 24 achtereenvolgende weken). De ziekte-vrije overleving voor capecitabine was op zijn minst equivalent aan die voor i.v. 5-FU/LV binnen de protocolpopulatie (hazard ratio 0,92; 95%-BI 0,80-1,06). Bij de gehele gerandomiseerde populatie vertoonden testen op het verschil in ziekte-vrije en de algehele overleving voor capecitabine vs. 5-FU/LV hazard ratio's van respectievelijk 0,88 (95%-BI 0,77-1,01; p=0,068) en 0,86 (95%-BI 0,74-1,01; p=0,060). De mediane follow-up op het moment van analyse was 6,9 jaar. In een vooraf vastgestelde multivariate Cox-analyse werd superioriteit van capecitabine aangetoond in vergelijking met 5-FU/LV-bolus. De volgende factoren werden voorafgaand aan inclusie gespecificeerd in het statistisch analyse plan: leeftijd, tijd tussen de operatie en randomisatie, geslacht, baseline CEA-spiegels, aantal lymfeklieren en het land. In de geheel gerandomiseerde populatie werd aangetoond dat capecitabine voor ziektevrije overleving superieur is ten opzichte van 5FU/LV (hazard ratio 0,849; 95%-BI 0,739-0,976; p=0,0212), evenals voor totale overleving (hazard ratio 0,828; 95%-BI 0,705-0,971; p=0,0203).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Combinatietherapie bij adjuvante colonkanker
Gegevens uit een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3 klinische studie bij patiënten met stadium III (Dukes' C) colonkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine (XELOX) voor de adjuvante behandeling van patiënten met colonkanker (NO16968 studie). In deze studie werden 944 patiënten gerandomiseerd naar 3-weekse cycli gedurende 24 weken met capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 2 weken, gevolgd door een rustperiode van een week) in combinatie met oxaliplatine (130 mg/m^2 intraveneuze infusie gedurende 2 uur op dag 1, iedere 3 weken); 942 patiënten werden gerandomiseerd naar bolus 5-FU en leucovorin. In de primaire analyse voor DFS in de ITT-populatie, wees XELOX uit dat het significant superieur was aan 5-FU/LV (HR=0,80, 95% BI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Het 3 jaarse DFS-percentage was 71% voor XELOX versus 67% voor 5-FU/LV. De analyse voor het secundaire eindpunt van RFS bevestigt deze resultaten met een HR van 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92] ; p=0,0024) voor XELOX vs. 5-FU/LV. XELOX liet een trend zien naar superieure OS met een HR van 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486 wat zich vertaalt in een 13% vermindering in risico op overlijden. Het 5-jaarse OS-percentage was 78% voor XELOX versus 74% voor 5-FU/LV. De werkzaamheidsdata zijn gebaseerd op een mediane

observatietijd van 59 maanden voor OS en 57 maanden voor DFS. Het percentage patiënten dat zich terugtrok als gevolg van bijwerkingen was hoger in de XELOX combinatietherapiearm (21%) in vergelijking met de 5-FU/LV-monotherapiearm (9%) in de ITT-populatie.

Monotherapie met capecitabine bij gemetastaseerde colorectaalkanker
Gegevens, afkomstig uit twee identiek opgezette multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studies (SO14695, SO14796), ondersteunen het gebruik van capecitabine voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaalkanker. Bij deze studies werden 603 patiënten at random behandeld met capecitabine (1250 mg/m^2/ tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 1 week en gegeven in drieweekse cycli). 604 patiënten werden at random behandeld met 5-FU en leucovorine (Mayo-schema: 20 mg/m^2 leucovorine IV gevolgd door 425 mg/m^2 IV bolus 5-FU op dag 1 tot 5, elke 28 dagen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 25,7% (capecitabine) versus 16,7% (Mayo-schema); $p < 0,0002$. De mediane tijd tot progressie was 140 dagen (capecitabine) versus 144 dagen (Mayo-schema). De mediane overleving was 392 dagen (capecitabine) versus 391 dagen (Mayo-schema). Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot monotherapie met capecitabine in colorectaalkanker in vergelijking met eerstelijns-combinatieschema's.

Combinatietherapie bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker
Gegevens uit een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase III klinisch onderzoek (NO16966) ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine of in combinatie met oxaliplatine en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker. Het onderzoek bestond uit twee delen: een initieel deel met 2 armen waarin 634 patiënten gerandomiseerd werden naar twee verschillende behandelgroepen, inclusief XELOX of FOLFOX-4, en een vervolg 2x2 factoriaal deel waarin 1401 patiënten gerandomiseerd waren naar vier verschillende behandelgroepen, inclusief XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab, en FOLFOX-4 plus bevacizumab. Zie tabel 6 voor behandelingsregimes.

Tabel 6 Behandelingsregimes in studie NO16966 (mCRC)

	Behandeling	Startdosering	Schema
FOLFOX-4 of FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m^2 IV 2 uur	Oxaliplatine op dag 1, iedere 2 weken
	Leucovorine	200 mg/m^2 IV 2 uur	Leucovorine op dag 1 en 2, iedere 2 weken
	5-Fluorouracil	400 mg/m^2 IV bolus, gevolgd door 600 mg/m^2 IV 22 uur	5-fluorouracil IV bolus/infusie, elk op dag 1 en 2, iedere 2 weken
	Placebo of Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 minuten	Dag 1, voorafgaand aan FOLFOX-4, iedere 2 weken
XELOX of XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m^2 IV 2 uur	Oxaliplatine op dag 1, iedere 3 weken
	Capecitabine	1000 mg/m^2 tweemaal daags oraal	Capecitabine oraal tweemaal daags gedurende 2 weken (gevolgd door 1 week zonder behandeling)
	Placebo of Bevacizumab	7,5 mg/kg IV 30-90 minuten	Dag 1, voorafgaand aan XELOX, iedere 3 weken
5-Fluorouracil: IV bolus injectie onmiddellijk na leucovorine			

Er is non-inferioriteit voor de XELOX-bevattende armen in vergelijking met de FOLFOX-4-bevattende armen aangetoond in termen van progressievrije overleving in de geschikte patiënten populatie (zie tabel 7). De resultaten geven aan dat XELOX equivalent is aan FOLFOX-4 in termen van totale overleving (zie tabel 7). Een vergelijking van XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab was een vooraf gespecificeerde exploratieve analyse. In deze

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vergelijking van behandelingssubgroepen was XELOX plus bevacizumab vergelijkbaar met FOLFOX-4 plus bevacizumab in termen van progressievrije overleving (hazard ratio 1,01; 97,5%-BI 0,84-1,22). De mediane follow-up ten tijde van de primaire analyse in de intent-to-treat populatie was 1,5 jaar; gegevens van analyses volgend op een additionele 1 jaar follow-up zijn ook beschreven in tabel 7. Echter, de "on-treatment" PFS analyse bevestigde niet de algemene PFS en OS analyse: de hazard ratio voor XELOX versus FOLFOX was 1,24 met 97, 5%-BI 1,07-1,44. Hoewel de gevoeligheidsanalysen aantonen dat het verschil in regime schema's en het moment van de tumorbeoordeling invloed hebben op de "on-treatment" PFS-analyse, is een volledige verklaring voor dit resultaat nog niet gevonden.

Tabel 7 Voornaamste effectiviteitresultaten voor de non-inferioriteitsanalyse van studie NO16966

PRIMAIRE ANALYSE			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT: N=1017)**	**FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)**	
Populatie	**Mediane tijd tot voorval (Dagen)**		**HR (97,5% BI)**
Parameter: Progressievrije overleving			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Totale overleving			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ADDITIONELE 1 JAAR OVERLEVING			
Populatie	**Mediane tijd tot voorval (Dagen)**		**HR (97,5% BI)**
Parameter: Progressievrije Overleving			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Totale overleving			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=geschikte patiëntenpopulatie; **ITT=intent-to-treat populatie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een gerandomiseerde gecontroleerde fase III-studie (CAIRO) werd het effect van het gebruik van capecitabine met een aanvangsdosis van 1000 mg/m^2 gedurende 2 weken iedere 3 weken in combinatie met irinotecan voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectaalkanker onderzocht. 820 Patiënten werden gerandomiseerd om een sequentiële behandeling (n=410) of combinatiebehandeling (n=410) te ontvangen. Sequentiële behandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen), tweedelijns irinotecan (350 mg/m^2 op dag 1) en derdelijns combinatie van capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m^2 op dag 1). Combinatiebehandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen) gecombineerd met irinotecan (250 mg/m^2 op dag 1) (XELIRI) en tweedelijns capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m^2 op dag 1). Alle behandelingscycli werden met intervallen van 3 weken toegediend. In de eerstelijnsbehandeling was de mediane overleving in de intent-to-treat populatie 5,8 maanden (95%-BI, 5,1-6,2 maanden) voor capecitabinemonotherapie en 7,8 maanden (95 %-BI 7,0-8,3 maanden; p=0,0002) voor XELIRI. . Echter was het geassocieerd met een verhoogde incidentie van gastro-intestinale toxiciteit en neutropenie gedurende de eerstelijnsbehandeling met XELIRI (26% en 11% voor XELIRI en eerstelijns capecitabine, respectievelijk).

XELIRI is vergeleken met 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) in drie gerandomiseerde studies bij patiënten met colorectaalkanker. De XELIRI-behandelingsregimes bestonden uit capecetabine 1000 mg/m^2 tweemaal daags op dagen 1 tot 14 in een drieweekse cyclus gecombineerd met irinotecan 250 mg/m^2 op dag 1. In de grootste studie (BICC-C-studie) werden patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met open label FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) of XELIRI (n=141) en vervolgens gerandomiseerd naar een dubbelblinde behandeling met celecoxib of placebo. De mediane

PFS was 7,6 maanden voor FOLFIRI, 5,9 maanden voor mIFL (p=0,004 voor de vergelijking met FOLFIRI) en 5,8 maanden voor XELIRI (p=0,015). De mediane OS was 23,1 maanden voor FOLFIRI, 17,6 maanden voor mIFL (p=0,09) en 18,9 maanden voor XELIRI (p=0,27). Patiënten behandeld met XELIRI ervaarden bovenmatige gastro-intestinale toxiciteit vergeleken met FOLFIRI (diarree respectievelijk 48% en 14% voor XELIRI en FOLFIRI).

In de EORTC studie werden patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met open-label FOLFIRI (n=41) of XELIRI (n=44), gevolgd door een verdere randomisatie naar een dubbelblinde behandeling met celecoxib of placebo. De mediane PFS- en OS-tijden waren korter met XELIRI vergeleken met FOLFIRI (PFS 5,9 versus 9,6 maanden en OS 14,8 versus 19,9 maanden). Daarnaast werden overmatige percentages van diarree gerapporteerd bij patiënten die XELIRI ontvingen (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

In de studie gepubliceerd door Skof et al, werden patiënten gerandomiseerd naar behandeling met FOLFIRI of XELIRI. Het algehele responspercentage was 49% in de XELIRI-arm en 48% in de FOLFIRI-arm (p=0,76). Aan het einde van de behandeling had 37% van de patiënten in de XELIRI-arm en 26% in de FOLFIRI-arm geen aantoonbare ziekte meer (p=0,56). Toxiciteit was vergelijkbaar tussen de behandelingen, afgezien van neutropenie, wat vaker gerapporteerd werd in patiënten die met FOLFIRI behandeld werden.

Monatgnani et al gebruikte de resultaten van de bovenstaande 3 studies om een totale analyse te leveren van gerandomiseerde studies die FOLFIRI- en XELIRI-behandelingsregimes vergelijken voor de behandeling van mCRC. Een significante vermindering van het risico op progressie werd geassocieerd met FOLFIRI (HR, 0,76; 95% BI: 0,62-0,95; p<0,01), gedeeltelijk toe te schrijven aan de slechte verdraagbaarheid van de gebruikte XELIRI-behandelingsregimes.

Gegevens uit een gerandomiseerde klinische studie (Souglakos et al, 2012) die behandeling met FOLFIRI + bevacizumab vergeleek met behandeling met XELIRI + bevacizumab, toonde geen significante verschillen in PFS of OS tussen de behandelingen. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met FOLFIRI + bevacizumab (arm A, n=167) of XELIRI + bevacizumab (arm B, n=166). Voor arm B, XELIRI-behandeling, werd 1000 mg/m^2 capecitabine tweemaal daags gebruikt gedurende 14 dagen + irinotecan 250 mg/m^2 op dag 1. De mediane PFS was 10,0 en 8,9 maanden; p=0,64, OS was 25,7 en 27,5 maanden; p=0,55 en het responspercentage was 45,5% en 39,8%; p=0,32 voor respectievelijk FOLFIRI + bevacizumab en XELIRI + bevacizumab. Patiënten die werden behandeld met XELIRI + bevacizumab meldden significant vaker diarree, febriele neutropenie en palmoplantaire erythrodysesthesie dan patiënten die met FOLFIRI + bevacizumab werden behandeld, met een significante toename in uitstel van behandeling, dosisverlaging en behandelingbeëindiging.

Data uit een interim-analyse van een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine met een aanvangsdosis van 800 mg/m^2 gedurende 2 weken iedere 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalkanker. Honderdtwintig patiënten werden gerandomiseerd naar een gewijzigde XELIRI behandeling met capecitabine (800 mg/m^2 tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een 7-daagse rustperiode), irinotecan (200 mg/m^2 als een 30 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een 30 tot 90 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken). Een totaal van 127 patiënten werd gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een 7-daagse rustperiode), oxaliplatine (130 mg/m^2 als een twee uur durende infusie op dag 1 iedere 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een 30 tot 90 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken). De response op de behandeling na een gemiddelde follow-up van de studiepopulatie van 26,2 maanden is hieronder weergegeven.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Tabel 8 Voornaamste effectiviteitresultaten voor de AIO KRK 0604-studie

	XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)	***Gewijzigde XELIRI + bevacizumab (ITT: N=120)***	***Hazard ratio 95% CI p-waarde***
Progressievrije overleving na 6 maanden			
ITT ***95%-BI***	***76%*** ***69 – 84%***	***84%*** ***77 – 90%***	**-**
Mediane progressievrije overleving			
ITT ***95%-BI***	***10,4 maanden*** ***9,0 – 12,0***	***12,1 maanden*** ***10,8 – 13,2***	***0,93*** ***0,82 – 1,07*** ***p=0,30***
Mediane totale overleving			
ITT ***95%-BI***	***24,2 maanden*** ***19,3 – 30,7 maanden***	***25,5 maanden*** ***21,0 – 31,0***	***0,90*** ***0,68 – 1,19*** ***p=0,45***

<u>*Combinatietherapie bij tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker*</u>
Gegevens van een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase III klinische onderzoek (NO16967) ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine voor de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalkanker. In dit onderzoek zijn 627 patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom die eerder behandeld zijn met irinotecan in combinatie met een fluoropyrimidine regime als eerstelijnstherapie gerandomiseerd op behandeling met XELOX of FOLFOX-4. Zie tabel 6 voor het doseringsschema van XELOX en FOLFOX-4 (zonder toevoeging van placebo of bevacizumab). Het werd aangetoond dat XELOX (251 patiënten) non-inferieur was aan FOLFOX-4 (252 patiënten) in termen van progressievrije overleving in de per-protocol populatie en de intent-to- treat populatie (zie tabel 9). De resultaten wijzen er op dat XELOX equivalent is aan FOLFOX-4 in termen van totale overleving (zie tabel 9). De mediane follow-up ten tijde van de primaire analyses in de intent-to-treat populatie was 2,1 jaar; gegevens van analyses volgend op een additionele follow-up van 6 maanden zijn ook beschreven in tabel 9.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Tabel 9 Voornaamste effectiviteitresultaten voor de non-inferioriteit analyse van studie NO16967

PRIMAIRE ANALYSE			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT: N=313)**	**FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)**	
Populatie	**Mediane tijd tot voorval (Dagen)**		**HR (95% BI)**
Parameter: Progressievrije Overleving			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Totale overleving			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ADDITIONELE 6 MAANDEN FOLLOW UP			
Populatie	**Mediane tijd tot voorval (Dagen)**		**HR (95% BI)**
Parameter: Progressievrije Overleving			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Totale overleving			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=per-protocol populatie; **ITT=intent-to-treat populatie

<u>Gevorderde maagkanker</u>
Gegevens, afkomstig van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie bij patiënten met gevorderde maagkanker ondersteunen de toepassing van capecitabine als

eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker (ML17032). In deze studie werden 160 patiënten gerandomiseerd aan behandeling met capecitabine (1000 mg/m^2 tweemaal daags gevolgd door een rustperiode van 7 dagen) en cisplatine (80 mg/m^2 als een infuus over 2 uur, elke drie weken). Er werden in totaal 156 patiënten gerandomiseerd aan behandeling met 5-FU (800 mg/m^2 per dag, als een continu infuus op dag 1 tot 5, iedere 3 weken) en cisplatine (80 mg/m^2 als een infuus over 2 uur, elke drie weken). Capecitabine in combinatie met cisplatine was niet minder dan 5-FU in combinatie met cisplatine in termen van progressievrije overleving in de per-protocol analyse (hazard ratio 0,81; 95%-BI 0,63-1,04). De mediane progressievrije overleving was 5,6 maanden (capecitabine +cisplatine) versus 5,0 maanden (5-FU + cisplatine). De hazard ratio voor overlevingsduur (overall survival) was gelijk aan de hazard ratio voor progressievrije overleving (hazard ratio 0,85; 95%-BI 0,64-1,13). De mediane overlevingsduur was 10,5 maanden (capecitabine + cisplatine) versus 9,3 maanden (5-FU + cisplatine).

Gegevens afkomstig van een gerandomiseerd multicenter fase III onderzoek waarbij capecitabine tot 5-FU en oxaliplatine tot cisplatine vergeleken worden bij patiënten met gevorderde maagkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine voor eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker (REAL-2). In dit onderzoek zijn 1002 patiënten gerandomiseerd in een 2x2 factorial design in een van de volgende 4 armen:

- ECF: epirubicine (50 mg/m^2 als bolus op dag 1 iedere 3 weken), cisplatine (60 mg/m^2 toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken) en 5-FU (200 mg/m^2 dagelijks toegediend door middel van continue infusie via een centrale lijn).
- ECX: epirubicine (50 mg/m^2 als bolus op dag 1 iedere 3 weken), cisplatine (60 mg/m^2 toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en capecitabine (625 mg/m^2 tweemaal daags aaneensluitend gegeven).
- EOF: epirubicine (50 mg/m^2 als bolus op dag 1 iedere 3 weken), oxaliplatine (130 mg/m^2 toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en 5-FU (200 mg/m^2 dagelijks toegediend door middel van continue infusie via een centrale lijn).
- EOX: epirubicine (50 mg/m^2 als bolus op dag 1 iedere 3 weken), oxaliplatine (130 mg/m^2 toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en capecitabine (625 mg/m^2 tweemaal daags aaneensluitend gegeven).

De primaire werkzaamheidanalyse in de per protocol populatie toonden gelijkwaardigheid aan in de totale overleving voor **capecitabine- vs** 5-FU-gebaseerde kuren (hazard ratio 0,86; 95%-BI 0,8-0,99) en voor **oxaliplatine- vs** cisplatine-gebaseerde kuren (hazard ratio 0,92; 95%-BI 0,80-1,1). De mediane totale overleving was 10,9 maanden in en op capecitabine gebaseerd regime en 9,6 maanden in een op 5-FU gebaseerd regime. De mediane overleving was 10,0 maanden in een op cisplatine gebaseerd regime en 10,4 maanden in een op oxaliplatine gebaseerd regime.

Capecitabine is ook gebruikt in combinatie met oxaliplatine voor de behandeling van gevorderde maagkanker. Onderzoeken met capecitabinemonotherapie duiden er op dat capecitabine activiteit heeft bij gevorderde maagkanker.

<u>Colon-, colorectaal- en gevorderde maagkanker: meta-analyse</u>
Een meta-analyse van 6 klinische studies (studies SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) ondersteunen het om 5-FU te vervangen door capecitabine in mono- en combinatietherapie bij gastro-intestinale kanker. De gepoolde analyses omvatten 3097 patiënten behandeld met capecitabinebevattende regimes en 3074 patiënten behandeld met 5-FU bevattende regimes. De mediane totale overlevingstijd was 703 dagen (95% BI 671-745) bij patiënten behandeld met capecitabinebevattende regimes en 683 dagen (95% BI 646-715) bij patiënten behandeld met 5-FU bevattende regimes. De hazard ratio voor totale overleving was 0,94 (95% BI 0,89-1,00, p=0,0489) er op wijzend dat capecitabinebevattende regimes niet inferieur zijn aan 5-FU bevattende regimes.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Borstkanker

Combinatietherapie met capecitabine en docetaxel bij lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker
Gegevens, afkomstig van één multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie, ondersteunen de toepassing van capecitabine in combinatie met docetaxel bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker na falen van cytotoxische chemotherapie, waaronder een anthracyclinederivaat. In deze studie werden 255 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine (1250 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week) en met docetaxel (75 mg/m^2 als een intraveneus infuus over 1 uur, elke drie weken). Er werden 256 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met alleen docetaxel (100 mg/m^2 als een intraveneus infuus over 1 uur, elke drie weken). De overleving was beter in de capecitabine + docetaxel combinatiearm (p=0,0126). De mediane overleving was 442 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 352 dagen (docetaxel alleen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 41,6% (capecitabine + docetaxel) versus 29,7% (alleen docetaxel); p=0,0058. Tijd tot progressie was beter in de capecitabine + docetaxel-combinatiearm ($p < 0,0001$). De mediane tijd tot progressie was 186 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 128 dagen (alleen docetaxel).

Monotherapie met capecitabine na falen van taxanen, anthracycline-bevattende chemotherapie en bij wie een verdere anthracycline-therapie niet is aangewezen
Gegevens, afkomstig uit twee multicenter fase II klinische studies, ondersteunen de toepassing van monotherapie met capecitabine bij patiënten na falen van taxanen en een anthracyclinederivaat bevattende chemotherapie of bij wie verdere therapie met een anthracyclinederivaat niet is aangewezen. In deze studies werden totaal 236 patiënten behandeld met capecitabine (1250 mg/m^2 tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week). Over het geheel genomen was de objectieve respons (beoordeling door de onderzoeker) 20% (eerste studie) en 25% (tweede studie). De mediane tijd tot progressie was 93 en 98 dagen. De mediane overleving was 384 en 373 dagen.

Alle indicaties
Een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabinemonotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes in diverse indicaties (colon-, colorectaal-, maag- en borstkanker) toonde aan dat patiënten die behandeld werden met capecitabine en die "hand-foot"-syndroom (HFS) kregen, een langere totale overleving hadden in vergelijking met patiënten die geen HFS kregen: mediane totale overleving 1100 dagen (95%-BI 1007; 1200) versus 691 dagen (95% BI 638; 754) met een relatieve kans (hazard ratio) van 0,61 (95%-BI 0,56-0,66).

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat capecitabine bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met adenocarcinoom van colon en rectum, maag-adenocarcinoom en borstcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van capecitabine is bestudeerd over een dosisbereik van 502-3514 mg/m^2/dag. De op dag 1 en 14 gemeten parameters van capecitabine, 5’-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) en 5’-deoxy-5-fluoro-uridine (5'-DFUR) waren gelijk. De AUC van 5-FU was 30%-35% hoger op dag 14. Verlaging van de dosis capecitabine vermindert de systemische blootstelling aan 5-FU meer dan op grond van de dosisverlaging verwacht zou worden vanwege de niet-lineaire farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Absorptie
Na orale toediening wordt capecitabine snel en grotendeels geabsorbeerd, gevolgd door een extensieve omzetting tot de metabolieten, 5'-DFCR en 5'-DFUR. Toediening met voedsel vermindert de snelheid en de mate van capecitabine absorptie, maar heeft slechts een gering effect op de AUC van 5'-DFUR en op de AUC van de resulterende metaboliet 5-FU. Bij de dosis van 1250 mg/m^2 op dag 14 samen met voedsel waren de piekplasmaconcentraties (C_{max} in µg/ml) voor capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL respectievelijk 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 en 5,46. De tijd om de piekplasmaconcentraties te bereiken (T_{max} in uren) was 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 en 3,34. De $AUC_{0-\infty}$–waarden in µg·uur/ml waren 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 en 36,3.

Distributie
In vitro humane plasmastudies hebben bewezen dat capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR en 5-FU, respectievelijk 54%, 10%, 62% en 10% eiwitgebonden zijn, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie
Capecitabine wordt eerst gemetaboliseerd door hepatisch carboxylesterase (5'-DFCR), wat vervolgens omgezet wordt in 5'-DFUR door cytidine-deaminase, dat voornamelijk gevonden wordt in de lever en in tumorweefsels. Verdere katalytische activatie van 5'-DFUR vindt dan plaats door thymidine fosforylase (ThyPase). De enzymen, betrokken bij de katalytische activatie, worden in tumorweefsels aangetroffen maar ook in normale weefsels, hoewel gewoonlijk op een lager niveau. De opeenvolgende enzymatische biotransformatie van capecitabine tot 5-FU leidt tot hogere concentraties in de tumorweefsels. In geval van colorectaal tumoren blijkt de vorming van 5-FU voor een groot deel in de tumorale stromacellen gelokaliseerd te zijn. Na orale toediening van capecitabine aan patiënten met colorectaalkanker, was de verhouding van de concentratie van 5-FU in de colorectaal tumoren ten opzichte van die in de aangrenzende weefsels 3,2 (spreiding van 0,9 tot 8,0). De verhouding van de 5-FU-concentratie in de tumor ten opzichte van die in het plasma was 21,4 (spreiding van 3,9 tot 59,9; n=8) terwijl de verhouding van gezond weefsel ten opzichte van het plasma 8,9 was (spreiding van 3,0 tot 25,8; n=8). De activiteit van thymidine-fosforylase werd gemeten en werd 4 maal groter bevonden in de primaire colorectaal tumor dan in aangrenzend normaal weefsel. Volgens immunohistochemische studies blijkt thymidine-fosforylase voor een groot deel in de tumorale stromacellen gelokaliseerd te zijn.

5-FU wordt door het enzym dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) verder afgebroken tot het minder toxische dihydro-5-fluoruracil (FUH_2). Dihydropyrimidinase splitst de pyrimidine ring om 5-fluoro-ureidopropionzuur (FUPA) te verkrijgen. Uiteindelijk, splitst β-ureido-propionase FUPA tot α-fluoro-β-alanine (FBAL) dat in de urine wordt uitgescheiden. De activiteit van dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) is de snelheidsbeperkende factor. DPD-deficiëntie kan leiden tot toegenomen toxiciteit van capecitabine (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Geneesmiddel niet meer geregistreerd

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{½}$ in uren) van capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL waren respectievelijk 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 en 3,23. Capecitabine en de metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden; 95,5% van de toegediende dosis capecitabine wordt teruggevonden in de urine. De uitscheiding via de feces is minimaal (2,6). De voornaamste metaboliet in de urine is FBAL, dat 57% van de toegediende dosis vertegenwoordigt. Ongeveer 3% van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Combinatietherapie
Fase I-studies, waarbij het effect van capecitabine op de farmacokinetiek van of docetaxel of paclitaxel en vice versa werd onderzocht, toonden geen effect aan van capecitabine op de farmacokinetiek van docetaxel of paclitaxel (C_{max} en AUC) en geen effect van docetaxel of paclitaxel op de farmacokinetiek van 5'-DFUR.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Een populatie-farmacokinetiekanalyse werd uitgevoerd na capecitabinebehandeling van 505 patiënten met colorectaalkanker met doses van 1250 mg/m^2 tweemaal daags. Geslacht, aanwezigheid dan wel afwezigheid van levermetastasen bij het begin van de behandeling, Karnofsky-index, totaal bilirubine, serumalbumine, ASAT en ALAT hadden geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van 5'-DFUR, 5-FU en FBAL.

Patiënten met verminderde leverfunctie ten gevolge van levermetastasen: Volgens een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie ten gevolge van levermetastasen, kan, vergeleken met patiënten zonder verminderde leverfunctie, de biologische beschikbaarheid en de blootstelling aan 5-FU toenemen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Patiënten met verminderde nierfunctie: Op basis van een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie zijn er geen aanwijzingen voor een effect van de creatinineklaring op de farmacokinetiek van het onveranderde geneesmiddel en 5-FU. Er werd vastgesteld dat de creatinineklaring de systemische blootstelling aan 5'-DFUR (35% toename van de AUC als de creatinineklaring met 50% vermindert) en aan FBAL (114% toename van de AUC als de creatinineklaring met 50% vermindert) beïnvloedt. FBAL is een metaboliet zonder antiproliferatieve werking.

Ouderen: Op grond van de populatie-farmacokinetiekanalyse, die patiënten met een brede spreiding in leeftijd (27 tot 86 jaar) en 234 (46%) patiënten van 65 jaar of ouder omvatte, heeft leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek van 5'-DFUR en 5-FU. De AUC van FBAL nam toe met de leeftijd (20% toename in leeftijd leidde tot een 15% toename van de AUC van FBAL). Deze toename is waarschijnlijk te wijten aan een verandering in de nierfunctie.

Etnische factoren: Na 14 dagen, 825 mg/m^2 capecitabine tweemaal daags, oraal toegediend was bij de Japanse patiënten, de C_{max} voor capecitabine ongeveer 36% en de AUC 24% lager dan bij de Kaukasische patiënten. Ook voor FBAL was, bij de Japanse patiënten, de C_{max} ongeveer 25% en de AUC 34% lager dan bij de Kaukasische patiënten. De klinische relevantie van deze verschillen is onbekend. Er waren geen significante verschillen bij de blootstelling aan andere metabolieten (5'-DFCR, 5'-DFUR, en 5-FU).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies met herhaalde doses veroorzaakte dagelijkse orale toediening van capecitabine aan cynomolgus apen en aan muizen toxische effecten op de gastro-intestinale, lymfoïde en hemopoëtische systemen, typerend voor fluoropyrimidines. Deze toxiciteiten waren reversibel. Huidtoxiciteit, gekenmerkt door degeneratieve/regressieve veranderingen, werd bij capecitabine waargenomen. Er waren geen hepatische en CZS-toxiciteiten. Cardiovasculaire toxiciteit (b.v. PR- en QT-intervalverlenging) was detecteerbaar bij cynomolgusapen na intraveneuze toediening (100 mg/kg) maar niet na herhaalde orale dosering (1379 mg/m^2 per dag).

Een tweejaars carcinogenetische studie bij muizen leverde geen bewijs op voor carcinogene eigenschappen van capecitabine.

Tijdens standaard fertiliteitsonderzoeken werd verminderde fertiliteit waargenomen bij vrouwelijke muizen die capecitabine toegediend kregen; dit effect was echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode. Bovendien traden in een onderzoek gedurende 13 weken atrofische en degeneratieve veranderingen op in de voortplantingsorganen van mannelijke muizen; deze effecten waren echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode (zie rubriek 4.6).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In embryotoxiciteits- en teratogeniciteitsstudies met muizen werd een dosisgerelateerde toename in foetale resorptie en teratogeniciteit waargenomen. Bij apen werden abortus en embryoletaliteit waargenomen bij hoge doses, maar er was geen bewijs voor teratogeniciteit.

Capecitabine was *in vitro* niet mutageen bij bacteriën (Ames test) of zoogdiercellen (Chinese hamster V79/HPRT genmutatietest). Net als andere nucleoside analogen (d.w.z. 5-FU), bleek capecitabine echter clastogeen in humane lymfocyten *(in vitro)* en er was een positieve trend in micronucleustesten van het beenmerg van muizen *(in vivo)*.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
talk (E553b)
watervrije lactose
natriumcroscarmellose (E468)
hypromellose (E464)
microkristallijne cellulose (E460)
magnesiumstearaat (E572)

Tabletomhulsel:
hypromellose (E464)
titaniumdioxide (E171)
lactosemonohydraat
macrogol
geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu blisters à 10 filmomhulde tabletten. Ieder kartonnen doosje bevat 120 filmomhulde tabletten (12 doordrukstrips met 10 tabletten).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/831/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

Op het moment van toekenning van de handelsvergunning is indiening van een periodiek veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel niet verplicht. De vergunninghouder moet echter voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen indienen als het middel voorkomt op de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Capecitabine SUN 150 mg filmomhulde tabletten
capecitabine

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg capecitabine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens watervrije lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/831/001

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Capecitabine SUN 150 mg filmomhulde tabletten

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Capecitabine SUN 150 mg filmomhulde tabletten
capecitabine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Batch

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Capecitabine SUN 500 mg filmomhulde tabletten
capecitabine

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg capecitabine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens watervrije lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/831/002

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Capecitabine SUN 500 mg filmomhulde tabletten

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Capecitabine SUN 500 mg filmomhulde tabletten
capecitabine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Batch

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Capecitabine SUN 150 mg filmomhulde tabletten
capecitabine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Capecitabine SUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. Wat is Capecitabine SUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Capecitabine SUN behoort tot de groep geneesmiddelen, bekend als “cytostatische middelen”, die de groei stoppen van kankercellen. Capecitabine SUN bevat capecitabine, wat op zichzelf geen cytostatisch middel is. Pas als het in het lichaam is opgenomen, wordt het omgezet in een cytostatisch middel (voornamelijk in het tumorweefsel).

Capecitabine SUN wordt gebruikt bij de behandeling van kanker van de dikke darm, de endeldarm, de maag of van borstkanker.
Daarnaast wordt Capecitabine SUN gebruikt om het opnieuw ontstaan van kanker van de dikke darm te voorkomen na operatieve verwijdering van de tumor.

Capecitabine SUN kan alleen gebruikt worden, of in combinatie met andere middelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Laat het uw arts daarom weten wanneer u weet dat u allergisch of overgevoelig bent voor capecitabine,
- U heeft eerder ernstige bijwerkingen gehad op een fluoropyrimidinebehandeling (een groep van antikankermiddelen zoals fluorouracil),
- U bent zwanger of geeft borstvoeding,
- U heeft zeer lage aantallen witte bloedcellen of bloedplaatjes in het bloed (leukopenie, neutropenie of trombocytopenie),
- U heeft ernstige lever- of nierproblemen,
- U heeft een bekende deficiëntie van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) dat betrokken is bij het metabolisme van uracil en thymine, of

- U wordt momenteel behandeld of u bent in de laatste 4 weken behandeld met brivudine, sorivudine of vergelijkbare middelen die onderdeel zijn van de behandeling bij herpes zoster infectie (waterpokken of gordelroos).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:
- als u lever- of nierziekten heeft,
- als u hartproblemen heeft of heeft gehad (bijvoorbeeld een onregelmatige hartslag of pijn op de borst, kaak of rug door fysieke inspanning en door problemen met de bloedtoevoer naar het hart),
- als u hersenziekten heeft (bijvoorbeeld kanker die is uitgezaaid in de hersenen, of zenuwbeschadiging (neuropathie)),
- als uw calciumhuishouding verstoord is (geconstateerd in bloedtesten),
- als u suikerziekte heeft,
- als u door ernstige misselijkheid en braken geen vocht of voedsel binnen kunt houden,
- als u diarree heeft,
- als u uitgedroogd bent of aan het uitdrogen bent,
- als de ionenhuishouding in uw bloed verstoord is (elektrolytendisbalans, geconstateerd in testen),
- als u een voorgeschiedenis heeft van oogproblemen, omdat u dan mogelijk extra controle van uw ogen nodig heeft,
- als u een ernstige huidreactie heeft.

DPD-deficiëntie: DPD-deficiëntie is een zeldzame aangeboren aandoening die meestal niet gepaard gaat met gezondheidsproblemen behalve als u bepaalde medicijnen gebruikt. Wanneer u een niet herkende DPD-deficiëntie heeft en Capecitabine SUN gebruikt, kunt u ernstige vormen van de bijwerkingen ervaren die in rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen staan. Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u bezorgd bent over een van de bijwerkingen of wanneer u een andere bijwerking krijgt die niet in deze bijsluiter staat (zie rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Capecitabine SUN is niet geïndiceerd voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef Capecitabine SUN niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Capecitabine SUN nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is van buitengewoon belang, omdat het innemen van meer dan één geneesmiddel tegelijk een versterkend of verzwakkend effect kan hebben op de werking van de geneesmiddelen. U moet vooral voorzichtig zijn als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:
- geneesmiddelen tegen jicht (allopurinol),
- bloedverdunnende middelen (coumarine, warfarine),
- bepaalde geneesmiddelen tegen virussen (sorivudine en brivudine),
- geneesmiddelen tegen toevallen of bevingen (fenytoïne),
- een geneesmiddel voor de behandeling van kanker (interferon alfa),
- radiotherapie en bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van kanker (folinezuur, oxaliplatine, bevacizumab, cisplatine, irinotecan),
- geneesmiddelen die gebruikt worden om foliumzuurdeficiëntie te behandelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?
U moet Capecitabine SUN binnen 30 minuten na de maaltijd innemen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag Capecitabine SUN niet gebruiken wanneer u zwanger bent of denkt het te zijn.
Doeltreffende anticonceptieve voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen door patiënten die Cabecitabine SUN gebruiken.
U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van Capecitabine SUN.
Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Capecitabine SUN kan u duizelig, misselijk of vermoeid maken. Het is mogelijk dat Capecitabine SUN invloed heeft op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Rijd niet indien u duizelig, misselijk of vermoeid bent na inname van dit geneesmiddel.

Capecitabine SUN bevat watervrije lactose
Dit geneesmiddel bevat lactose. Als uw arts u verteld heeft dat u een intolerantie heeft voor sommige suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Capecitabine mag alleen worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikanker geneesmiddelen.

Capecitabine SUN tabletten moeten **heel worden doorgeslikt met water en binnen 30 minuten na een maaltijd.**

De arts zal een aan uw situatie aangepaste dosis en een aangepast behandelingsschema voorschrijven. De dosering van Capecitabine SUN is gebaseerd op de grootte van uw lichaamsoppervlakte. Dit wordt berekend aan de hand van uw lengte en gewicht. De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 1250 mg/m^2 lichaamsoppervlakte tweemaal daags ('s morgens en 's avonds). Hieronder worden twee voorbeelden gegeven: Een persoon met een gewicht van 64 kg en een lengte van 1,64 m heeft een lichaamsoppervlakte van 1,7 m^2 en dient 4 tabletten van 500 mg en 1 tablet van 150 mg tweemaal per dag in te nemen. Een persoon met een gewicht van 80 kg en een lengte van 1,80 m heeft een lichaamsoppervlakte van 2,00 m^2 en dient 5 tabletten van 500 mg tweemaal per dag in te nemen.

Capecitabine SUN tabletten worden gewoonlijk gedurende 14 dagen ingenomen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen (er worden dan geen tabletten ingenomen). Deze periode van 21 dagen vormt één behandelingscyclus.

In combinatie met andere middelen kan de gebruikelijke dosering voor volwassenen minder dan 1250 mg/m^2 lichaamsoppervlak bedragen, en is het mogelijk dat u de tabletten dient in te nemen volgens een ander tijdschema (bijvoorbeeld iedere dag, zonder rustperiode).

Uw arts zal u vertellen welke dosering u dient te gebruiken, wanneer u deze dient in te nemen en voor hoe lang u het middel dient te gebruiken.

De arts kan vragen bij elke dosis een combinatie van 150 mg en 500 mg tabletten in te nemen.
- Neem de tabletten in de **ochtend en de avond** in zoals voorgeschreven door uw arts.
- Neem de tabletten in binnen **30 minuten na het beëindigen van een maaltijd** (ontbijt en avondeten).

- Het is belangrijk dat u alle geneesmiddelen inneemt zoals door uw arts is voorgeschreven.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts voordat u de volgende dosis inneemt.
U kunt de volgende bijwerkingen ondervinden wanneer u veel meer capecitabine inneemt dan u mag: misselijkheid, overgeven, diarree, ontsteking of zweren aan de darm of mond, pijn of bloeding in de darmen of maag, of beenmergdepressie (afname van een bepaald type bloedcellen). Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van deze bijwerkingen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Neem de vergeten dosis helemaal niet in en verdubbel de volgende dosis niet, maar volg het normale doseringsschema en raadpleeg uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Het stoppen van de behandeling met Capecitabine SUN veroorzaakt geen bijwerkingen.
In geval u coumarine-antistollingsmiddelen gebruikt (bijv. fenprocoumon), kan het stoppen van de capecitabinebehandeling ervoor zorgen dat uw arts de dosis van uw antistollingsmiddel moet aanpassen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

STOP onmiddellijk met het gebruik van Capecitabine SUN en neem contact op met uw arts als één van de volgende symptomen optreedt:
- ***Diarree:*** als u elke dag een toename van 4 of meer ontlastingen heeft in vergelijking tot uw normale ontlasting of als u 's nachts diarree heeft.
- ***Braken:*** als u in een periode van 24 uur meer dan één keer moet braken.
- ***Misselijkheid:*** als u uw eetlust verliest en de hoeveelheid voedsel die u elke dag nuttigt veel minder is dan normaal.
- ***Stomatitis:*** als de mond en/of keel pijnlijk, rood of gezwollen is of als u zweren in de mond en/of keel heeft.
- ***"Hand-foot"-huidreactie:*** als de handen en/of de voeten pijnlijk, gezwollen of rood zijn, of tintelen.
- ***Koorts:*** als u een temperatuur heeft van 38°C of hoger.
- ***Infectie:*** als u verschijnselen waarneemt van een infectie, veroorzaakt door bacteriën, virussen, of andere organismen.
- ***Pijn op de borst:*** als u pijn heeft in het midden van uw borst, vooral als dit tijdens inspanning optreedt.
- ***Stevens-johnsonsyndroom:*** als u pijnlijke rode of paarse huiduitslag ervaart die zich verspreidt en blaren en/of andere zweren ontwikkelen zich op de slijmvliezen (zoals mond en lippen), vooral als u eerder last heeft gehad van lichtgevoeligheid, infecties van de luchtwegen (zoals bronchitis) en/of koorts.

Als ze vroeg worden opgemerkt, verbeteren deze bijwerkingen gewoonlijk binnen 2 tot 3 dagen nadat de behandeling is gestopt. Als de bijwerkingen echter blijven voortbestaan, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan u instrueren de behandeling opnieuw te beginnen met een lagere dosis.

In aanvulling op het bovenstaande, als alleen Capecitabine SUN wordt gebruikt, zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen die bij meer dan 1 op de 10 personen optreden:
- buikpijn
- huiduitslag, droge of jeukende huid
- vermoeidheid
- verlies van eetlust (anorexie).

Deze bijwerkingen kunnen ernstig worden; het is daarom belangrijk om **altijd onmiddellijk contact met uw arts op te nemen** als bij u een bijwerking begint op te treden. Uw arts kan u instrueren de dosering te verlagen en/of de behandeling met Capecitabine SUN tijdelijk te staken. Dit verlaagt de kans dat de bijwerking aanhoudt of ernstig wordt.

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen) zijn:
- daling van het aantal witte of rode bloedcellen (geconstateerd in testen),
- uitdroging, gewichtsverlies,
- slapeloosheid (insomnie), depressie,
- hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, raar gevoel van de huid (gevoelloosheid of gevoel van tinteling), smaakveranderingen,
- irritatie aan het oog, verhoogd tranen van het oog, rode ogen (conjunctivitis),
- ontsteking van de aderen (tromboflebitis),
- kortademigheid, neusbloedingen, hoest, loopneus,
- koortslip of andere herpesinfectie,
- infectie van de longen of het ademhalingsstelsel (zoals longontsteking of bronchitis),
- bloedingen in de darmen, verstopping, pijn in de bovenbuik, spijsverteringsproblemen, te veel darmgassen, droge mond,
- huiduitslag, haarverlies (alopecia), rode huid, droge huid, jeuk (pruritus), verkleuring van de huid, huidverlies, huidontsteking, nagelproblemen,
- pijn in de gewrichten of in de ledematen, borst of rug,
- koorts, zwelling van de ledematen, ziek voelen,
- leverfunctiestoornis (geconstateerd in testen) en verhoogd gehalte bilirubine (uitgescheiden door de lever) in het bloed.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 personen) zijn:
- infectie van het bloed, urineweginfectie, infectie van de huid, infecties in de neus en keel, schimmelinfecties (waaronder die in de mond), griep, maag-darmontsteking, abces aan tand of kies,
- bulten onder de huid (lipoom),
- afname in bloedcellen waaronder bloedplaatjes, bloedverdunning (geconstateerd in testen),
- allergie,
- suikerziekte (diabetes), afname van kaliumgehalte in het bloed, ondervoeding, verhoogde triglyceriden in het bloed,
- verwardheid, paniekaanvallen, depressieve gemoedstoestand, afgenomen zin in seks,
- problemen met praten, verminderd geheugen, verlies van bewegingscoördinatie, verstoring van evenwicht, flauwvallen, zenuwbeschadiging (neuropatie) en problemen met gevoel,
- wazig zien of dubbelzien,
- duizeligheid, oorpijn,
- onregelmatige hartslag en palpitaties (aritmieën), pijn op de borst en hartaanval (infarct),
- bloedpropjes in de diepe aderen, hoge of lage bloeddruk, opvliegers, koude ledematen, paarse plekken op de huid,
- bloedpropjes in de longaderen (longembolie), ingeklapte long, ophoesten van bloed, astma, kortademigheid bij inspanning,

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- darmafsluiting, vochtophoping in de buikholte, ontsteking van de dunne of dikke darm, de maag of de slokdarm, pijn in de onderbuik, onaangenaam gevoel in de buik, brandend maagzuur (terugstromen van de maaginhoud naar de slokdarm), bloed in de ontlasting,
- geelzucht (geel kleuren van de huid en ogen),
- huidzweren en blaren, reactie van de huid op zonlicht, rode handpalmen, zwelling of pijn van het gezicht,
- gezwollen gewrichten of stijfheid, pijn in de botten, spierzwakte of -stijfheid,
- vochtophoping in de nieren, verhoogde frequentie van plassen tijdens de nacht, incontinentie, bloed in de urine, verhoogd creatininegehalte in bloed (teken van nierfalen),
- ongebruikelijk bloeden vanuit de vagina,
- zwelling (oedeem), koude rillingen.

Sommige van deze bijwerkingen kunnen vaker voorkomen wanneer capecitabine wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van kanker. Andere bijwerkingen die in deze situatie werden gezien zijn:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 personen) zijn:
- afname in natrium-, magnesium- of calciumgehalte in bloed, verhoogde bloedsuikerspiegel,
- zenuwpijn,
- piepen of zoemen in de oren (tinnitus; oorsuizen), gehoorverlies,
- aderontsteking,
- hikken, verandering van stem,
- pijn of veranderd/abnormaal gevoel in de mond, pijn in de kaak,
- zweten, nachtelijk zweten,
- spierkramp,
- moeite met plassen, bloed of eiwit in de urine,
- blauwe plekken of reactie op de injectieplaats (veroorzaakt door geneesmiddelen die tegelijkertijd via een injectie worden gegeven).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 personen) zijn:
- vernauwde of geblokkeerde traanbuis (traanbuis stenose),
- leverfalen,
- ontsteking die disfunctie of blokkering van galsecretie veroorzaakt (cholestatische hepatitis),
- specifieke veranderingen in het elektrocardiogram (QT-verlenging),
- bepaalde soorten van ritmestoornissen (waaronder ventrikelfibrillatie, torsade de pointes (een gevaarlijke ritmestoornis die, indien niet herkend en verkeerd behandeld, fataal kan aflopen) en trage hartslag),
- oogontsteking die oogpijn en mogelijk problemen met het zicht veroorzaakt,
- ontsteking van de huid die rode schilferige plekken veroorzaakt door een aandoening van het immuunsysteem.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 personen) zijn:
- ernstige huidreactie zoals huiduitslag, zweren en blaren waaronder zweren van de mond, neus, genitaliën, handen, voeten en ogen (rode en gezwollen ogen).

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blister, na EXP.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is capecitabine. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg capecitabine
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: talk (E553b), watervrije lactose, natriumcroscarmellose (E468), hypromellose (E464), microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat (E572).
  - Tabletomhulling: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), lactose monohydraat, macrogol en geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Capecitabine SUN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Capecitabine SUN 150 mg zijn ovale, dubbelbolle, lichtperzikkleurige filmomhulde tabletten met de inscriptie “150” aan één zijde en glad aan de andere zijde.

Elke verpakking bevat 60 tabletten (6 doordrukstrips met 10 tabletten).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España
Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France
Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia
Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom
Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach
Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 397 08 70

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Capecitabine SUN 500 mg filmomhulde tabletten
capecitabine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Capecitabine SUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. Wat is Capecitabine SUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Capecitabine SUN behoort tot de groep geneesmiddelen, bekend als “cytostatische middelen”, die de groei stoppen van kankercellen. Capecitabine SUN bevat capecitabine, wat op zichzelf geen cytostatisch middel is. Pas als het in het lichaam is opgenomen, wordt het omgezet in een cytostatisch middel (voornamelijk in het tumorweefsel).

Capecitabine SUN wordt gebruikt bij de behandeling van kanker van de dikke darm, de endeldarm, de maag of van borstkanker.
Daarnaast wordt Capecitabine SUN gebruikt om het opnieuw ontstaan van kanker van de dikke darm te voorkomen na operatieve verwijdering van de tumor.

Capecitabine SUN kan alleen gebruikt worden, of in combinatie met andere middelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Laat het uw arts daarom weten wanneer u weet dat u allergisch of overgevoelig bent voor capecitabine,
- U heeft eerder ernstige bijwerkingen gehad op een fluoropyrimidinebehandeling (een groep van antikankermiddelen zoals fluorouracil),
- U bent zwanger of geeft borstvoeding,
- U heeft zeer lage aantallen witte bloedcellen of bloedplaatjes in het bloed (leukopenie, neutropenie of trombocytopenie),
- U heeft ernstige lever- of nierproblemen,
- U heeft een bekende deficiëntie van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) dat betrokken is bij het metabolisme van uracil en thymine, of

- U wordt momenteel behandeld of u bent in de laatste 4 weken behandeld met brivudine, sorivudine of vergelijkbare middelen die onderdeel zijn van de behandeling bij herpes zoster infectie (waterpokken of gordelroos).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:
- als u lever- of nierziekten heeft,
- als u hartproblemen heeft of heeft gehad (bijvoorbeeld een onregelmatige hartslag of pijn op de borst, kaak of rug door fysieke inspanning en door problemen met de bloedtoevoer naar het hart),
- als u hersenziekten heeft (bijvoorbeeld kanker die is uitgezaaid in de hersenen, of zenuwbeschadiging (neuropathie)),
- als uw calciumhuishouding verstoord is (geconstateerd in bloedtesten)
- als u suikerziekte heeft,
- als u door ernstige misselijkheid en braken geen vocht of voedsel binnen kunt houden,
- als u diarree heeft,
- als u uitgedroogd bent of aan het uitdrogen bent,
- als de ionenhuishouding in uw bloed verstoord is (elektrolytendisbalans, geconstateerd in testen),
- als u een voorgeschiedenis heeft van oogproblemen, omdat u dan mogelijk extra controle van uw ogen nodig heeft,
- als u een ernstige huidreactie heeft.

DPD-deficiëntie: DPD-deficiëntie is een zeldzame aangeboren aandoening die meestal niet gepaard gaat met gezondheidsproblemen behalve als u bepaalde medicijnen gebruikt. Wanneer u een niet herkende DPD-deficiëntie heeft en Capecitabine SUN gebruikt, kunt u ernstige vormen van de bijwerkingen ervaren die in rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen staan. Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u bezorgd bent over een van de bijwerkingen of wanneer u een andere bijwerking krijgt die niet in deze bijsluiter staat (zie rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Capecitabine SUN is niet geïndiceerd voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef Capecitabine SUN niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Capecitabine SUN nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is van buitengewoon belang, omdat het innemen van meer dan één geneesmiddel tegelijk een versterkend of verzwakkend effect kan hebben op de werking van de geneesmiddelen. U moet vooral voorzichtig zijn als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:
- geneesmiddelen tegen jicht (allopurinol),
- bloedverdunnende middelen (coumarine, warfarine),
- bepaalde geneesmiddelen tegen virussen (sorivudine en brivudine),
- geneesmiddelen tegen toevallen of bevingen (fenytoïne),
- een geneesmiddel voor de behandeling van kanker (interferon alfa),
- radiotherapie en bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van kanker (folinezuur, oxaliplatine, bevacizumab, cisplatine, irinotecan),
- geneesmiddelen die gebruikt worden om foliumzuurdeficiëntie te behandelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?
U moet Capecitabine SUN binnen 30 minuten na de maaltijd innemen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag Capecitabine SUN niet gebruiken wanneer u zwanger bent of denkt het te zijn.
Doeltreffende anticonceptieve voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen door patiënten die Cabecitabine SUN gebruiken.
U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van Capecitabine SUN.
Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Capecitabine SUN kan u duizelig, misselijk of vermoeid maken. Het is mogelijk dat Capecitabine SUN invloed heeft op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Rijd niet indien u duizelig, misselijk of vermoeid bent na inname van dit geneesmiddel.

Capecitabine SUN bevat watervrije lactose
Dit geneesmiddel bevat lactose. Als uw arts u verteld heeft dat u een intolerantie heeft voor sommige suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Capecitabine mag alleen worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikanker geneesmiddelen.

Capecitabine SUN tabletten moeten **heel worden doorgeslikt met water en binnen 30 minuten na een maaltijd.**

De arts zal een aan uw situatie aangepaste dosis en een aangepast behandelingsschema voorschrijven. De dosering van Capecitabine SUN is gebaseerd op de grootte van uw lichaamsoppervlakte. Dit wordt berekend aan de hand van uw lengte en gewicht. De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 1250 mg/m^2 lichaamsoppervlakte tweemaal daags (’s morgens en ’s avonds). Hieronder worden twee voorbeelden gegeven: Een persoon met een gewicht van 64 kg en een lengte van 1,64 m heeft een lichaamsoppervlakte van 1,7 m^2 en dient 4 tabletten van 500 mg en 1 tablet van 150 mg tweemaal per dag in te nemen. Een persoon met een gewicht van 80 kg en een lengte van 1,80 m heeft een lichaamsoppervlakte van 2,00 m^2 en dient 5 tabletten van 500 mg tweemaal per dag in te nemen.

Capecitabine SUN tabletten worden gewoonlijk gedurende 14 dagen ingenomen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen (er worden dan geen tabletten ingenomen). Deze periode van 21 dagen vormt één behandelingscyclus.

In combinatie met andere middelen kan de gebruikelijke dosering voor volwassenen minder dan 1250 mg/m^2 lichaamsoppervlak bedragen, en is het mogelijk dat u de tabletten dient in te nemen volgens een ander tijdschema (bijvoorbeeld iedere dag, zonder rustperiode).

Uw arts zal u vertellen welke dosering u dient te gebruiken, wanneer u deze dient in te nemen en voor hoe lang u het middel dient te gebruiken.

De arts kan vragen bij elke dosis een combinatie van 150 mg en 500 mg tabletten in te nemen.
- Neem de tabletten in de **ochtend en de avond** in zoals voorgeschreven door uw arts.
- Neem de tabletten in binnen **30 minuten na het beëindigen van een maaltijd** (ontbijt en avondeten).

- Het is belangrijk dat u alle geneesmiddelen inneemt zoals door uw arts is voorgeschreven.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts voordat u de volgende dosis inneemt.
U kunt de volgende bijwerkingen ondervinden wanneer u veel meer capecitabine inneemt dan u mag: misselijkheid, overgeven, diarree, ontsteking of zweren aan de darm of mond, pijn of bloeding in de darmen of maag, of beenmergdepressie (afname van een bepaald type bloedcellen). Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van deze bijwerkingen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Neem de vergeten dosis helemaal niet in en verdubbel de volgende dosis niet, maar volg het normale doseringsschema en raadpleeg uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Het stoppen van de behandeling met Capecitabine SUN veroorzaakt geen bijwerkingen.
In geval u coumarine-antistollingsmiddelen gebruikt (bijv. fenprocoumon), kan het stoppen van de capecitabinebehandeling ervoor zorgen dat uw arts de dosis van uw antistollingsmiddel moet aanpassen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

STOP onmiddellijk met het gebruik van Capecitabine SUN en neem contact op met uw arts als één van de volgende symptomen optreedt:
- ***Diarree:*** als u elke dag een toename van 4 of meer ontlastingen heeft in vergelijking tot uw normale ontlasting of als u 's nachts diarree heeft.
- ***Braken:*** als u in een periode van 24 uur meer dan één keer moet braken.
- ***Misselijkheid:*** als u uw eetlust verliest en de hoeveelheid voedsel die u elke dag nuttigt veel minder is dan normaal.
- ***Stomatitis:*** als de mond en/of keel pijnlijk, rood of gezwollen is of als u zweren in de mond en/of keel heeft.
- ***"Hand-foot"-huidreactie:*** als de handen en/of de voeten pijnlijk, gezwollen of rood zijn, of tintelen.
- ***Koorts:*** als u een temperatuur heeft van 38°C of hoger.
- ***Infectie:*** als u verschijnselen waarneemt van een infectie, veroorzaakt door bacteriën, virussen, of andere organismen.
- ***Pijn op de borst:*** als u pijn heeft in het midden van uw borst, vooral als dit tijdens inspanning optreedt.
- ***Stevens-johnsonsyndroom:*** als u pijnlijke rode of paarse huiduitslag ervaart die zich verspreidt en blaren en/of andere zweren ontwikkelen zich op de slijmvliezen (zoals mond en lippen), vooral als u eerder last heeft gehad van lichtgevoeligheid, infecties van de luchtwegen (zoals bronchitis) en/of koorts.

Als ze vroeg worden opgemerkt, verbeteren deze bijwerkingen gewoonlijk binnen 2 tot 3 dagen nadat de behandeling is gestopt. Als de bijwerkingen echter blijven voortbestaan, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan u instrueren de behandeling opnieuw te beginnen met een lagere dosis.

In aanvulling op het bovenstaande, als alleen Capecitabine SUN wordt gebruikt, zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen die bij meer dan 1 op de 10 personen optreden:
- buikpijn
- huiduitslag, droge of jeukende huid
- vermoeidheid
- verlies van eetlust (anorexie).

Deze bijwerkingen kunnen ernstig worden; het is daarom belangrijk om **altijd onmiddellijk contact met uw arts op te nemen** als bij u een bijwerking begint op te treden. Uw arts kan u instrueren de dosering te verlagen en/of de behandeling met Capecitabine SUN tijdelijk te staken. Dit verlaagt de kans dat de bijwerking aanhoudt of ernstig wordt.

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen) zijn:
- daling van het aantal witte of rode bloedcellen (geconstateerd in testen),
- uitdroging, gewichtsverlies,
- slapeloosheid (insomnie), depressie,
- hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, raar gevoel van de huid (gevoelloosheid of gevoel van tinteling), smaakveranderingen,
- irritatie aan het oog, verhoogd tranen van het oog, rode ogen (conjunctivitis),
- ontsteking van de aderen (tromboflebitis),
- kortademigheid, neusbloedingen, hoest, loopneus,
- koortslip of andere herpesinfectie,
- infectie van de longen of het ademhalingsstelsel (zoals longontsteking of bronchitis),
- bloedingen in de darmen, verstopping, pijn in de bovenbuik, spijsverteringsproblemen, te veel darmgassen, droge mond,
- huiduitslag, haarverlies (alopecia), rode huid, droge huid, jeuk (pruritus), verkleuring van de huid, huidverlies, huidontsteking, nagelproblemen,
- pijn in de gewrichten of in de ledematen, borst of rug,
- koorts, zwelling van de ledematen, ziek voelen,
- leverfunctiestoornis (geconstateerd in testen) en verhoogd gehalte bilirubine (uitgescheiden door de lever) in het bloed.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 personen) zijn:
- infectie van het bloed, urineweginfectie, infectie van de huid, infecties in de neus en keel, schimmelinfecties (waaronder die in de mond), griep, maag-darmontsteking, abces aan tand of kies,
- bulten onder de huid (lipoom),
- afname in bloedcellen waaronder bloedplaatjes, bloedverdunning (geconstateerd in testen),
- allergie,
- suikerziekte (diabetes), afname van kaliumgehalte in het bloed, ondervoeding, verhoogde triglyceriden in het bloed,
- verwardheid, paniekaanvallen, depressieve gemoedstoestand, afgenomen zin in seks,
- problemen met praten, verminderd geheugen, verlies van bewegingscoördinatie, verstoring van evenwicht, flauwvallen, zenuwbeschadiging (neuropatie) en problemen met gevoel,
- wazig zien of dubbelzien,
- duizeligheid, oorpijn,
- onregelmatige hartslag en palpitaties (aritmieën), pijn op de borst en hartaanval (infarct),
- bloedpropjes in de diepe aderen, hoge of lage bloeddruk, opvliegers, koude ledematen, paarse plekken op de huid,
- bloedpropjes in de longaderen (longembolie), ingeklapte long, ophoesten van bloed, astma, kortademigheid bij inspanning,

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- darmafsluiting, vochtophoping in de buikholte, ontsteking van de dunne of dikke darm, de maag of de slokdarm, pijn in de onderbuik, onaangenaam gevoel in de buik, brandend maagzuur (terugstromen van de maaginhoud naar de slokdarm), bloed in de ontlasting,
- geelzucht (geel kleuren van de huid en ogen),
- huidzweren en blaren, reactie van de huid op zonlicht, rode handpalmen, zwelling of pijn van het gezicht,
- gezwollen gewrichten of stijfheid, pijn in de botten, spierzwakte of -stijfheid,
- vochtophoping in de nieren, verhoogde frequentie van plassen tijdens de nacht, incontinentie, bloed in de urine, verhoogd creatininegehalte in bloed (teken van nierfalen),
- ongebruikelijk bloeden vanuit de vagina,
- zwelling (oedeem), koude rillingen.

Sommige van deze bijwerkingen kunnen vaker voorkomen wanneer capecitabine wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van kanker. Andere bijwerkingen die in deze situatie werden gezien zijn:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 personen) zijn:
- afname in natrium-, magnesium- of calciumgehalte in bloed, verhoogde bloedsuikerspiegel,
- zenuwpijn,
- piepen of zoemen in de oren (tinnitus; oorsuizen), gehoorverlies,
- aderontsteking,
- hikken, verandering van stem,
- pijn of veranderd/abnormaal gevoel in de mond, pijn in de kaak,
- zweten, nachtelijk zweten,
- spierkramp,
- moeite met plassen, bloed of eiwit in de urine,
- blauwe plekken of reactie op de injectieplaats (veroorzaakt door geneesmiddelen die tegelijkertijd via een injectie worden gegeven).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 personen) zijn:
- vernauwde of geblokkeerde traanbuis (traanbuis stenose),
- leverfalen,
- ontsteking die disfunctie of blokkering van galsecretie veroorzaakt (cholestatische hepatitis),
- specifieke veranderingen in het elektrocardiogram (QT-verlenging),
- bepaalde soorten van ritmestoornissen (waaronder ventrikelfibrillatie, torsade de pointes (een gevaarlijke ritmestoornis die, indien niet herkend en verkeerd behandeld, fataal kan aflopen) en trage hartslag),
- oogontsteking die oogpijn en mogelijk problemen met het zicht veroorzaakt,
- ontsteking van de huid die rode schilferige plekken veroorzaakt door een aandoening van het immuunsysteem.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 personen) zijn:
- ernstige huidreactie zoals huiduitslag, zweren en blaren waaronder zweren van de mond, neus, genitaliën, handen, voeten en ogen (rode en gezwollen ogen).

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blister, na EXP.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is capecitabine. Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg capecitabine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: talk (E553b), watervrije lactose, natriumcroscarmellose (E468), hypromellose (E464), microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat (E572).
  - Tabletomhulling: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), lactose monohydraat, macrogol en geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Capecitabine SUN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Capecitabine SUN 500 mg zijn ovale, dubbelbolle, lichtperzikkleurige filmomhulde tabletten met de inscriptie “500” aan één zijde en glad aan de andere zijde.

Elke verpakking bevat 120 tabletten (12 doordrukstrips met 10 tabletten).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España
Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France
Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia
Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom
Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach
Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 397 08 70

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).